



金属アミドを用いるシクロアルキンおよびシクロアレンの脱プロトンの発生法の開発と合成的応用

日置, 裕斗

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2020-03-25

(Date of Publication)

2021-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7779号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007779>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文

金属アミドを用いる
シクロアルキンおよびシクロアレンの
脱プロトンの発生法の開発と合成的応用

令和 2 年 1 月

神戸大学大学院工学研究科

日置 裕斗

Kobe University

Doctoral Thesis

Deprotonative Generation of Cycloalkynes and
Cycloallenes Using Metal Amides
and Its Synthetic Applications

January 2020

Department of Chemical Science and Engineering

Graduate School of Engineering

163T452T

Yuto HIOKI

目次

第1章. 序論

1-1. 緒言	7
1-2. アライン	
1-2-1. アライン中間体の発生法	9
1-2-2. アライン中間体を用いた合成的応用	15
1-3. シクロアルキン	
1-3-2. シクロアルキン中間体の発生法と課題	19
1-3-3. シクロアルキン中間体を用いた合成的応用	28
1-4. シクロアレン	
1-4-2. シクロアレン中間体の発生法	31
1-4-3. シクロアレン中間体を用いた合成的応用	34
1-5. 本論文の目的	37
1-6. 参考文献	39

第2章. 金属アミドを用いるシクロアルキンの脱プロトンの発生法の開発

2-1. 緒言	47
2-2. 結果と考察	55
2-3. 結言	72
2-4. 実験項	73
2-5. 参考文献	95

第3章. クリック反応に有用な biarylazacyclooctynone (BARAC)の短段階合成法の開発と生物化学への応用を見据えた修飾

3-1. 緒言	99
3-2. 結果と考察	105
3-3. 結言	116
3-4. 実験項	117
3-5. 参考文献	137

第4章. マグネシウムアミドを用いるシクロアレンの脱プロトンの発生と分子内反応への展開

4-1. 緒言	142
4-2. 結果と考察	144
4-3. 結言	166
4-4. 実験項	167
4-5. 参考文献	188

第 5 章. 総括	189
論文リスト, 学会発表リスト	195
謝辞	200

略語表

本文中，以下の略語および用語を用いた。

[α]	specific rotation
Ac	acetyl
Am	amyl
Anal.	combustion elemental analysis
Aq.	aqueous
Ar	aryl
ATR	attenuated total reflection
BARAC	biarylazacyclooctynone
BCN	bicyclononyne
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
brs	broad singlet
Bu	butyl
<i>c</i>	concentration
°C	degrees Celsius
calcd.	calculated value
cat.	catalytic amount or catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
cm ⁻¹	wavenumber(s)
CuAAC	copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition
δ	chemical shift
Δ	heat
d	doublet
DACN	4,8-diazacyclononyne
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

dd	double doublet
ddd	double double doublet
ddt	double double triplet
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAC	dibenzo-fused azacyclooctyne
DIBO	dibenzocyclooctyne
DIFO	difluorocyclooctyne
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
dmdba	3,5,3',5'-dimethoxydibenzylideneacetone
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	<i>cis</i> -2,6-dimethylpiperidine
DMSO	dimethyl sulfoxide
dq	double quartet
dr	diastereomeric ratio
dt	double triplet
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
EI	electron impact ionization
equiv	equivalent(s)
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FVP	flash vacuum pyrolysis
g	gram(s)
h	hour(s)
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
HRMS	high-resolution mass spectrometry
Hz	hertz
<i>i</i>	iso

IR	infrared
J	coupling constant
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
L	liter(s)
LDA	lithium diisopropylamide
LG	leaving group
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LiTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
L-selectride	lithium <i>tri-sec</i> -butylborohydride
μ	micro
M	mol/L
M^+	parent molecular ion
m	multiplet; milli
<i>m</i>	meta
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
min	minute(s)
mol	mole(s)
MOM	methoxymethyl
m.p.	melting point
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
MS	mass spectrometry
Mtl	metal
m/z	mass to charge ratio
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Nf	nonafluorobutanesulfonyl (nonaflyl)
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser effect

<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PAHs	polycyclic aromatic hydrocarbons
Ph	phenyl
pin	pinacol
ppm	part(s) per million
Pr	propyl
PTLC	preparative thin layer chromatography
q	quartet
quant.	quantitative yield
R	alkyl
R_f	retention factor (in chromatography)
rt	room temperature
s	singlet
sat.	saturated
sept	septet
SM	starting material
SPAAC	strain-promoted azide-alkyne cycloaddition
t	triplet
<i>t</i>	tertiary
TBAB	tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
td	triple doublet
Temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)
TFA	trifluoroacetic acid

THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidyl
tol	tolyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
tt	triple triplet
wt%	weight percent

第1章

序論

1-1. 緒言

有機合成化学は、医薬や農薬、高分子合成などの発展に古くから大きな役割を果たし、人間の生活を豊かにしてきた。近年は有機 EL やナノカーボン材料などの付加価値の高い機能性分子の創製にも寄与しており、現在になっても我々の生活に与える影響は計り知れない。このような有機化合物は、主に炭素－炭素間の共有結合から成り立っていることから、炭素－炭素結合を形成する手法の開発が精力的に進められている。特に、クロスカップリング反応はその代表的な例であり、化合物の誘導化や量的供給などのさまざまな場面で信頼性の高い反応として利用されている。これに対して、有機分子自体の反応性を高めることで、炭素－炭素結合を形成する手法も知られている。例えば、ひずみを有する環状の有機分子は、ひずみの解消を駆動力として、非常に高い反応性を示す。ベンゼンの二重結合のうち、ひとつが三重結合になったベンザインは、本来直線構造をとる三重結合を環内に有するために、多様な反応性を示し、発生法や合成的応用を含め、これまで多置換芳香族化合物の合成に広く用いられてきた。一方、同様に環内に三重結合や連続した二重結合を有する、脂肪族のシクロアルキンやシクロアレンは、ベンザインと比較すると、いまだ報告例は少なく、研究が立ち遅れている。すなわち、従来のシクロアルキン中間体の発生法の多くが、有機リチウム反応剤をはじめとする強塩基や、光や熱のエネルギーを利用する方法であり、発生した中間体を合成的に利用することが困難である。また、化学選択的な発生法として、ケイ素とフッ化物イオンの親和性を利用した方法も報告されているが、基質であるシリルエノールトリフラートの合成に多段階を要することに加え、官能基化された前駆体の合成が困難であるために、応用には不向きである。

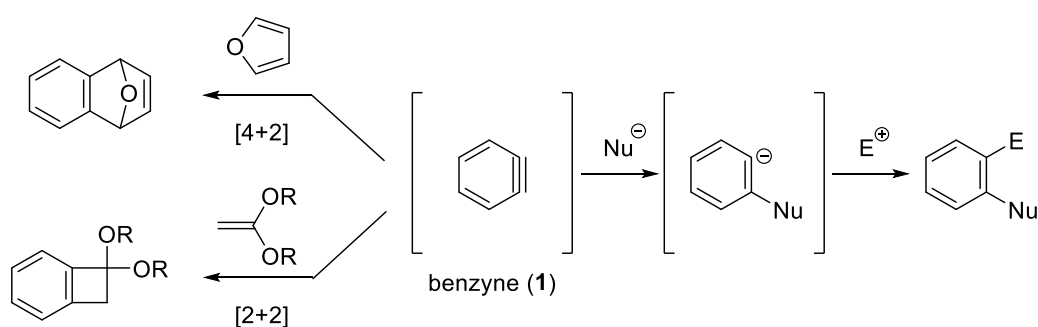
以上の背景に基づいて、シクロアルキンやシクロアレンをより化学選択的かつ、短工程で発生させる手法の開発が強く求められている。これらの中間体を迅速に発生させることが可能となれば、ひずんだ多重結合の反応性を活かした、合成的応用に向けて大き

な足掛かりになる。また、従来のベンザインの sp^2 炭素に由来する平面性の高い構造とは異なり、シクロアルキンやシクロアレンを用いることで、より立体的な sp^3 炭素骨格が導入可能となる。有機分子の構造を 3 次元的に多様化させることができれば、より立体的に複雑な生体分子を標的とする新たな医薬品の創製に加え、 π 共役系材料に代表される機能性分子の溶解性の向上や新たな物性の付与に貢献できると期待される。

1-2. アライン

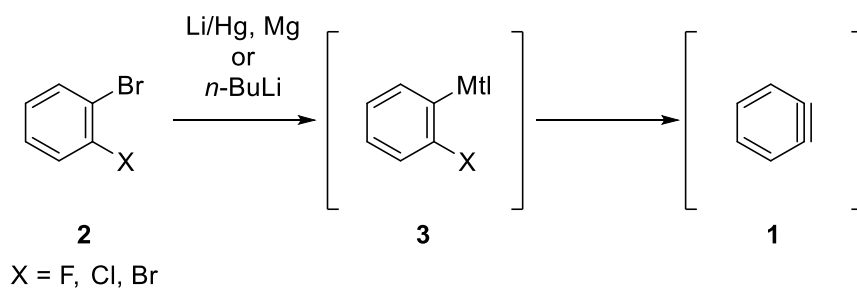
1-2-1. アライン中間体の発生法

ひずみを有する有機化合物として代表的なアラインは、現在に至るまで、発生法や合成的応用について精力的に研究が進められてきた¹。アラインは、高い求電子性に由来する、Diels-Alder 反応をはじめとしたさまざまな付加環化反応や、求核付加反応を容易に起こすことが知られている。また、アラインの特徴として、ひずんだ 2 つの炭素を有するため、求核付加反応に続く、生じたアニオンの求電子剤による捕捉によって、ワンポットで 2 箇所を官能基化できる有用性も備えており、さまざまな有機分子の骨格形成に重要な役割を果たしてきた(Scheme 1-2-1-1)。



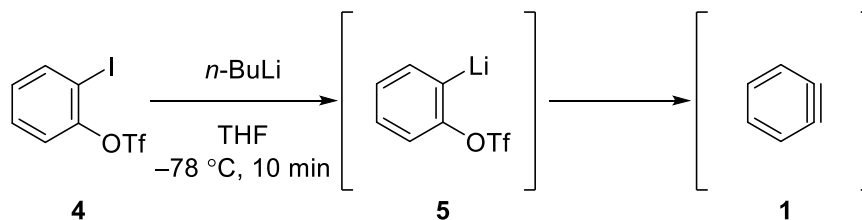
Scheme 1-2-1-1

これまでにベンザイン(**1**)を発生させる方法として、脱離基を有する芳香環のオルト位を活性化する手法が多く開発されてきた。例えば、*o*-ジハロベンゼン **2** に対し、リチウムアマルガムやマグネシウム、アルキルリチウムなどを用いる金属-ハロゲン交換により、脱離基であるもう一方のハロゲン基のオルト位にアニオンを生成させる方法が古くから知られている(Scheme 1-2-1-2) ²。しかし、このような金属-ハロゲン交換を経るベンザインの発生法では、塩基として用いたアルキルリチウムが、生じたベンザインに対して求核付加する問題があった。



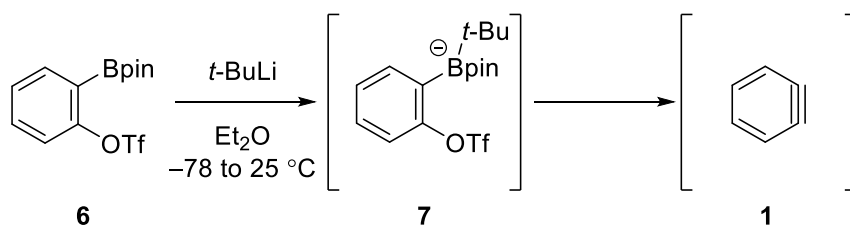
Scheme 1-2-1-2

1991 年に鈴木らは、トリフラート基を脱離基とする低温条件でのベンザイン発生を報告した。すなわち、2-ヨードフェニルトリフラート(**4**)に対し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で、*n*-ブチルリチウムを作用させることで、金属-ハロゲン交換によるアニオン **5** の生成とトリフラート基の β -脱離が速やかに進行し、ベンザイン(**1**)が発生する(Scheme 1-2-1-3) ^{3a}。また、Knochel らは有機リチウムではなく、イソプロピル Grignard 反応剤による金属-ハロゲン交換と、スルホナート基の脱離によるベンザイン発生法を開発した ^{3b}。



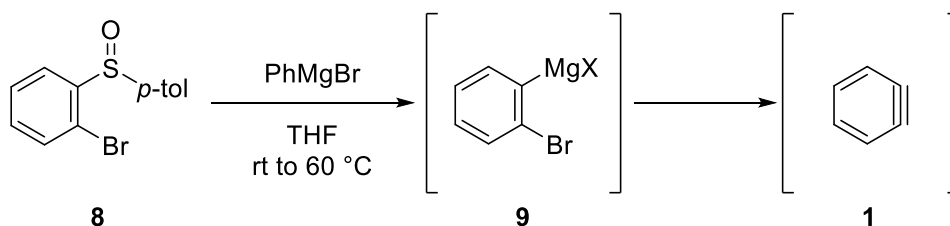
Scheme 1-2-1-3

2013 年に細谷らは、オルト位にトリフラート基を有するアリールボロン酸ピナコールエステル **6** に対し、ジエチルエーテル中で *t*-ブチルリチウムを作用させると、アート錯体 **7** を経由しながら、ベンザイン(**1**)が発生することを報告した(Scheme 1-2-1-4) ⁴。



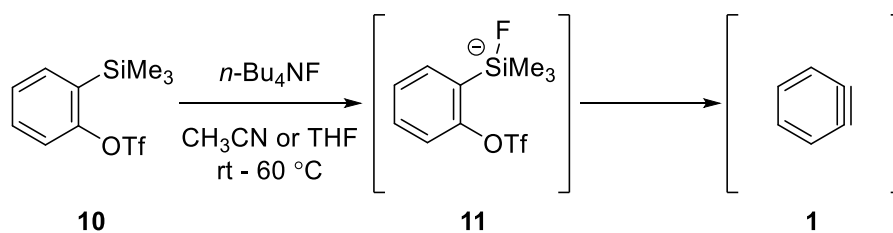
Scheme 1-2-1-4

また、ハロゲンとの交換ではなく、*o*-スルフィニルアリールブロミド **8** に対する、スルホキシド−マグネシウム交換を利用したベンザイン(**1**)の発生も、古川らにより報告された(Scheme 1-2-1-5) ^{5a}。近年、細谷らにより、トリフラーテ基を脱離基とする同様の手法が開発されている ^{5b, c}。



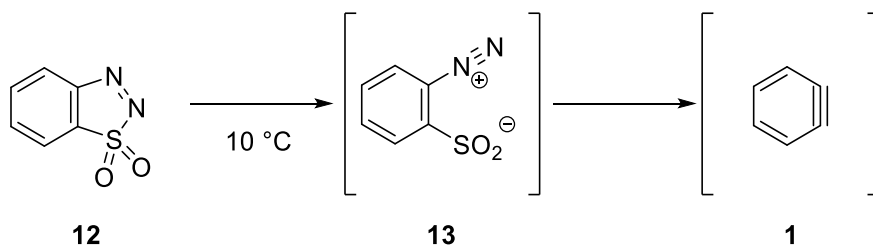
Scheme 1-2-1-5

1983 年に小林らは、強塩基であるアルキルリチウムや Grignard 反応剤を必要としない、ベンザイン発生法を開発した。すなわち、2-トリメチルシリルフェニルトリフラーテ(**10**)に対し、フッ化物イオンとしてテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させると、シリカートイオン **11** を経由してベンザイン(**1**)が発生する(Scheme 1-2-1-6) ⁶。この方法は、ケイ素とフッ化物イオンの高い親和性を利用することで、強塩基を用いる古典的な方法よりも、温和な条件でベンザインの発生が可能である。

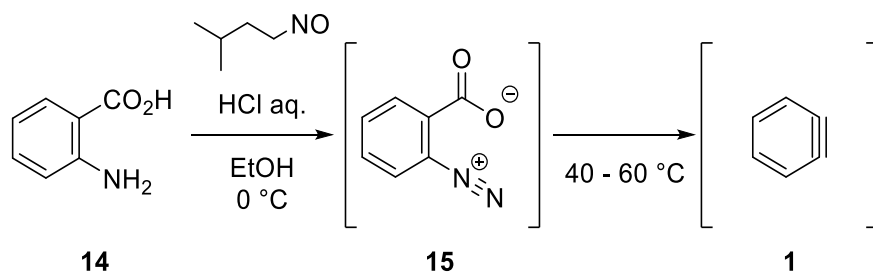


Scheme 1-2-1-6

さらに、ジアゾニウム塩の分解を経る協奏的なベンザイン発生法も知られている。1962年に、Wittig らは、1,2,3-ベンゾチアジアゾール-1,1-ジオキシド(**12**)から生成するジアゾニウム塩 **13** が分解し、窒素と二酸化硫黄の脱離をとめないながら、ベンザイン(**1**)が発生することを報告した(Scheme 1-2-1-7) ⁷。これと同様に、アントラニル酸(**14**)から生成するジアゾニウム塩 **15** も、加熱条件にて分解させることで、二酸化炭素と窒素が脱離し、ベンザイン(**1**)が生じる(Scheme 1-2-1-8) ⁸。

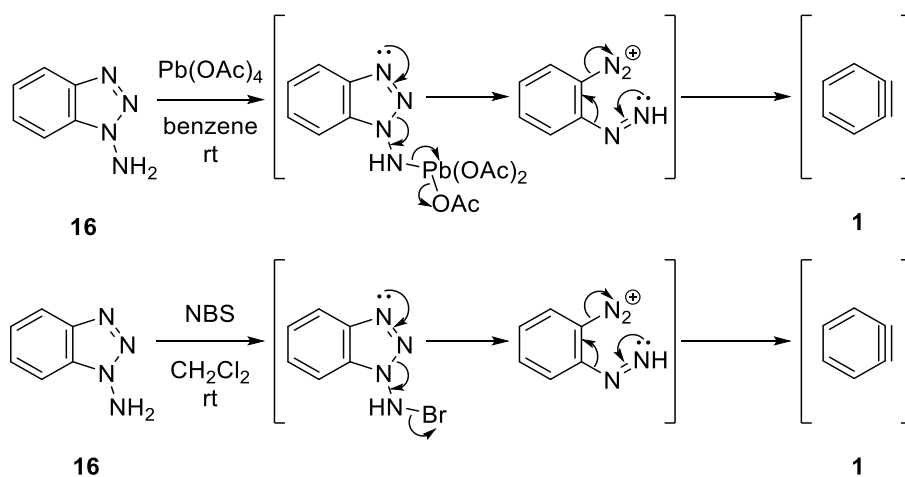


Scheme 1-2-1-7



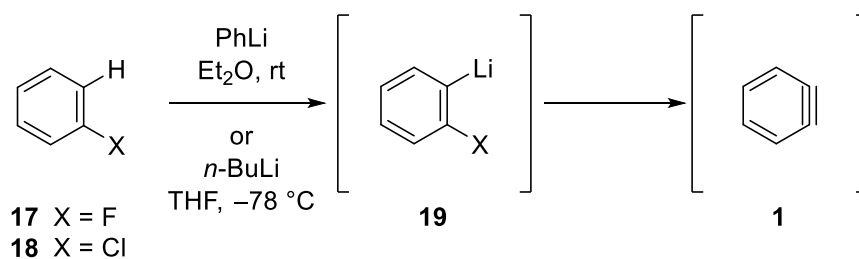
Scheme 1-2-1-8

また、1-アミノベンゾトリアゾール(**16**)に対して、四酢酸鉛や NBS を用いる酸化条件によって、ベンザイン(**1**)が発生することも知られている(Scheme 1-2-1-9) ⁹。



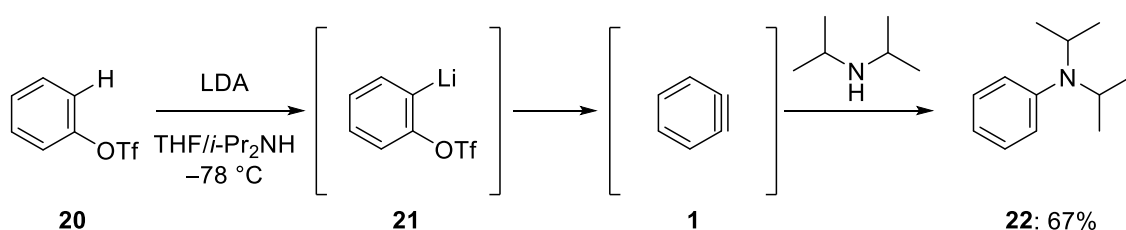
Scheme 1-2-1-9

ベンザインを発生させる方法として、アリールハロゲン化物に対して、オルト位の脱プロトンを経る方法もある。すなわち、フルオロベンゼン(**17**)やクロロベンゼン(**18**)に対し、塩基として有機リチウム反応剤を作用させることで、オルト位の脱プロトンと β -脱離を経て、ベンザイン(**1**)が発生する(Scheme 1-2-1-10) ¹⁰。



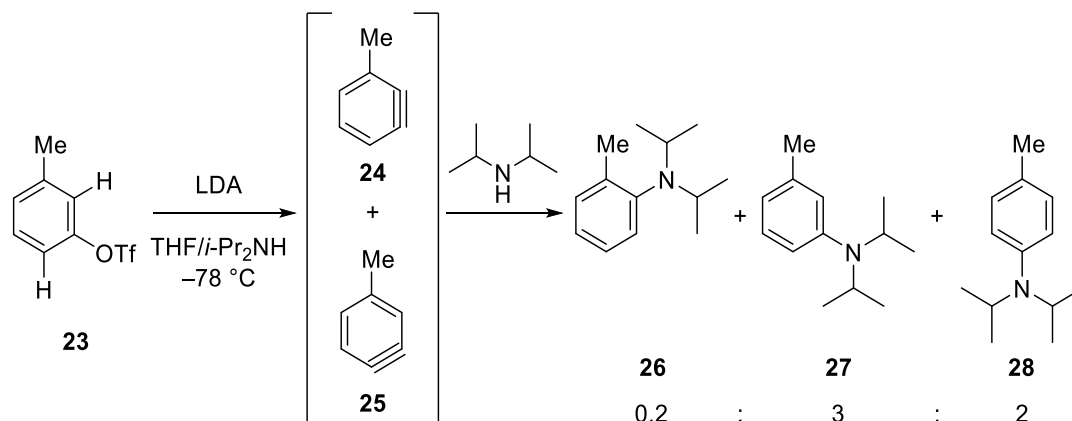
Scheme 1-2-1-10

また、トリフラート基を脱離基とする脱プロトンの発生法も報告されている。すなわち、ジイソプロピルアミン存在下、フェニルトリフラート(**20**)に対し、LDA を作用させると効率よくベンザイン(**1**)が発生する。この際、反応系中のアミンがベンザインに求核付加することで、*N,N*-ジイソプロピルアニリン(**22**)が得られている(Scheme 1-2-1-11) ¹¹。



Scheme 1-2-1-11

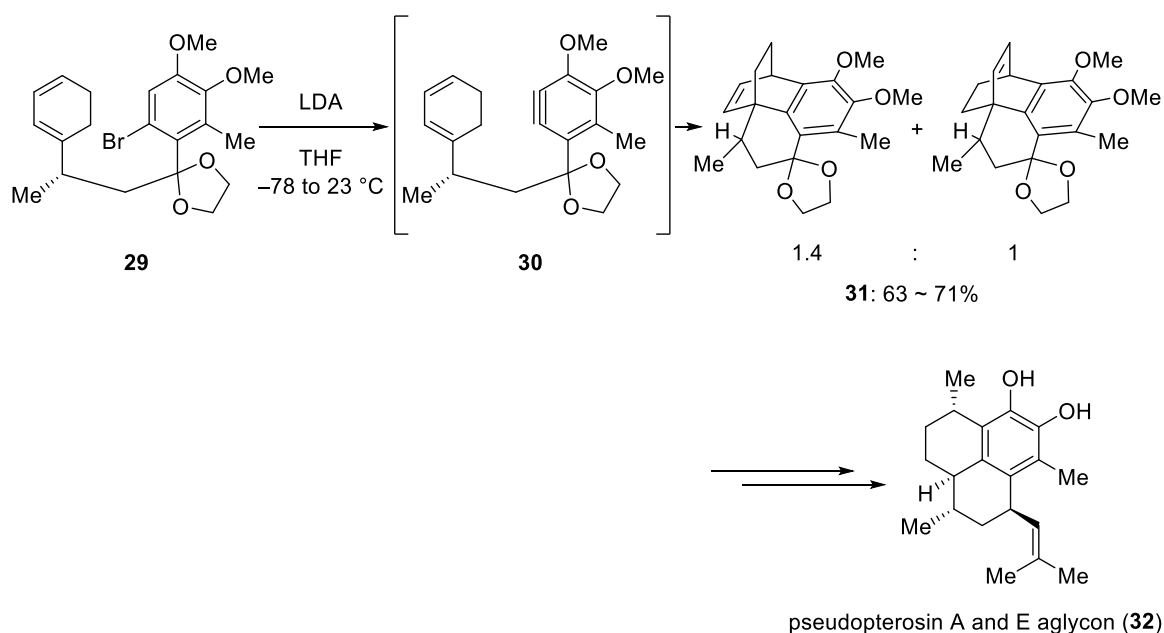
この脱プロトンのベンザイン発生における一つの課題として、発生するベンザイン中間体の位置選択性および、ベンザインに対する求核攻撃の位置選択性がある。例えば、*m*-トリフルロオキシトルエン(**23**)に対し LDA を作用させると、2 種類のベンザイン **24** および **25** が発生し、それぞれジイソプロピルアミンの求核付加により捕捉される。このとき、ベンザイン **24** および **25** には反応点がそれぞれ 2 ヶ所あるため、求核攻撃によって、メチル基の立体障害はあるものの最終的に 3 種類のアニリン **26**, **27**, **28** が得られている(Scheme 1-2-1-12) ¹¹。



Scheme 1-2-1-12

1-2-2. アライン中間体を用いた合成的応用

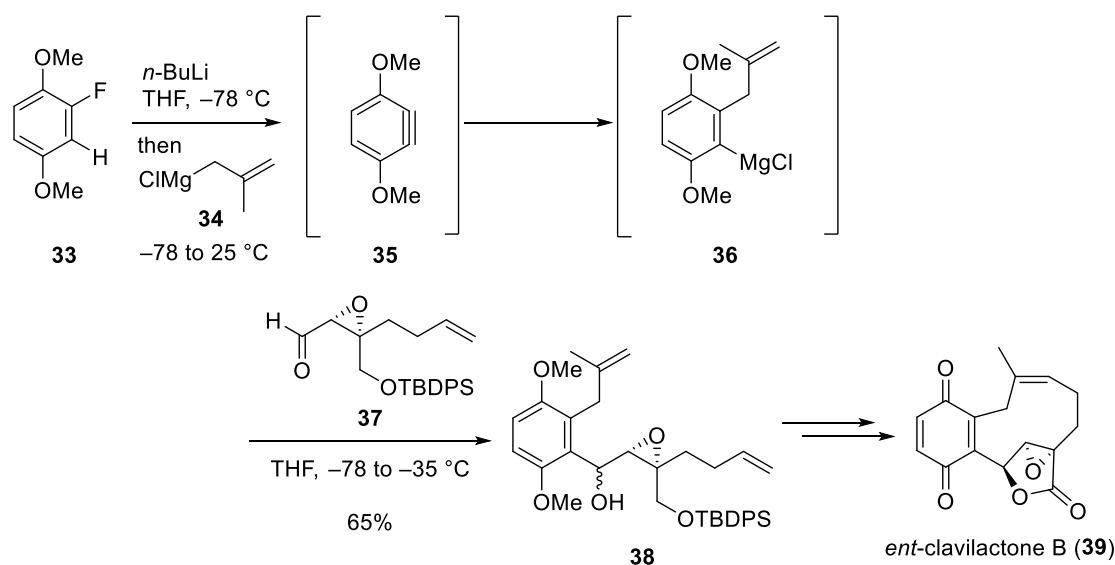
アラインはひずんだ三重結合に由来する、多様かつ高い反応性を示すため、合成的有用性に富んだ中間体である。アラインが起こす代表的な反応として、付加環化反応がある。特に、分子内での付加環化反応は多様な縮環骨格を一挙に構築する上で有用な手法である。例えば、Buszek らは分子内にシクロヘキサジエン部位を有するブロモベンゼン誘導体 **29** に対し、LDA を用いてアライン **30** を発生させ、続く分子内[4+2]付加環化反応によって、三環性骨格を有する **31** の合成に成功している。なお、この反応は pseudopterosin A and E aglycon (**32**)の全合成に利用された(Scheme 1-2-2-1)¹²。



Scheme 1-2-2-1

また、アラインが起こす反応の中でも、ひずんだ三重結合に対する求核付加と、生じたアニオンの求電子剤による捕捉は、芳香環の隣り合う 2 箇所を官能基化できるため、多置換芳香族化合物を合成する手法として、数多くの反応が開発されている。例えば、Barrett らはフルオロベンゼン誘導体 **33** をアライン前駆体として、メタリル Grignard 反

応剤 **34** の存在下、アライン **35** を発生させている。その後、**34** の求核付加により生じたアリールマグネシウム種 **36** に対し、エポキシアルデヒド **37** を加えることで、アラインの 2 ヶ所の官能基化を同時に行う、3 成分連結反応を達成している。なお、この反応は天然物 *ent*-clavilactone B (**39**) の全合成に利用された(Scheme 1-2-2-2) ¹³。



Scheme 1-2-2-2

また、Garg らは、窒素原子を含むアラインとして、2,3-インドライン(**40**)や 4,5-インドライン(**41**)を骨格形成に用いて、welwitindolinone や indolactam などの天然物を全合成している(Fig. 1-2-2-1) ¹⁴。例えば、(-)-*N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate (**45**)の全合成では、アライン前駆体であるブロモインドール **42** に対し、ナトリウムアミドを作作用させ、インドライン **43** を発生させたのち、同時に生成した分子内エノラートの求核付加反応によって、ビシクロ[4.3.1]骨格を有する **44** の合成に成功している(Scheme 1-2-2-3)。

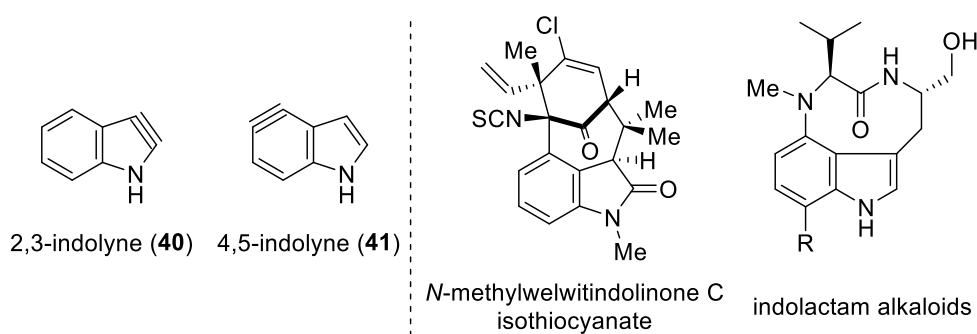
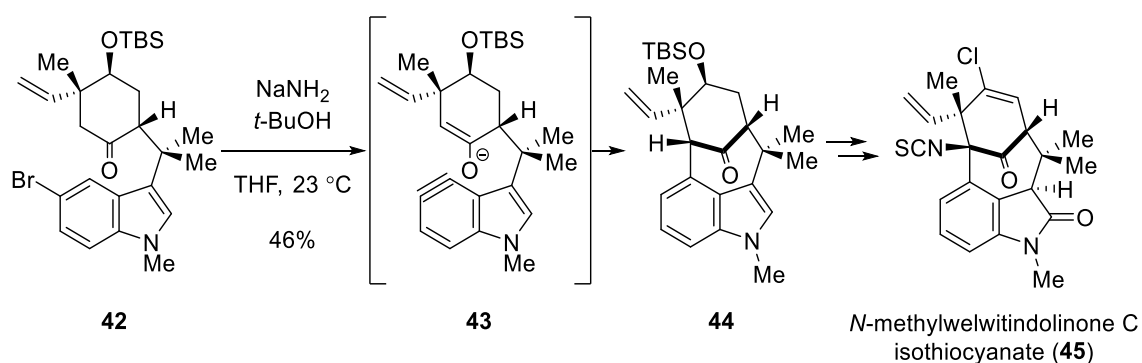
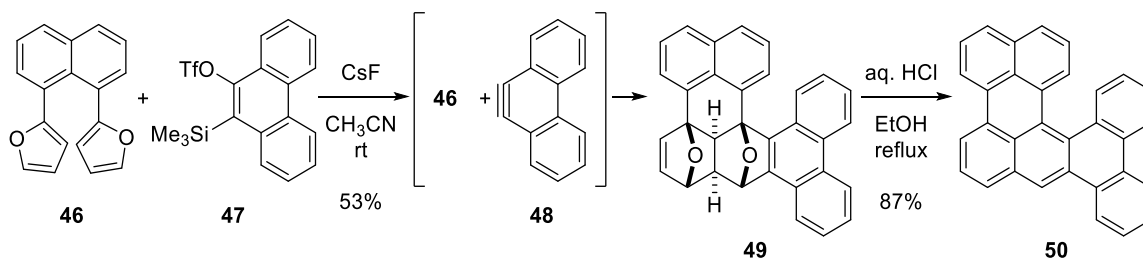


Fig. 1-2-2-1



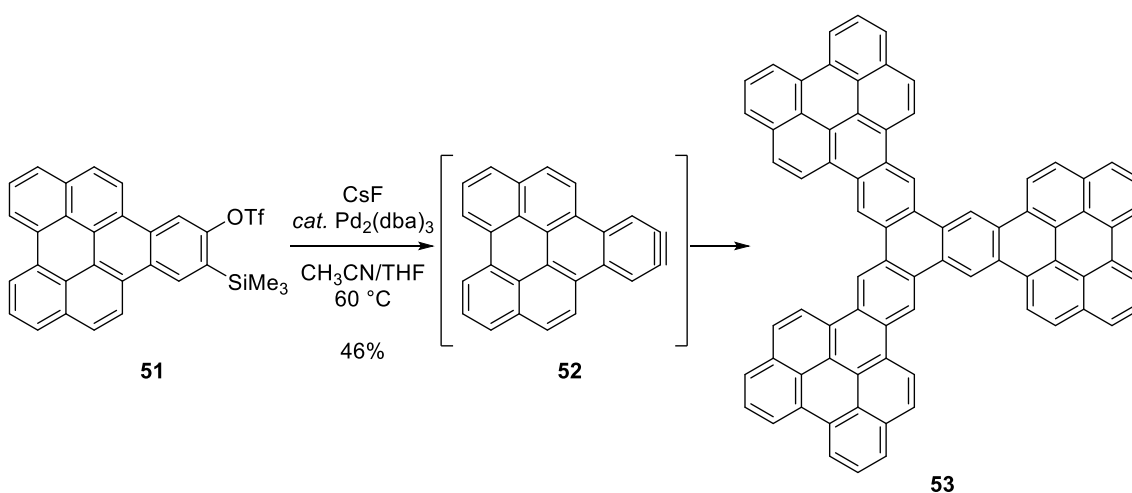
Scheme 1-2-2-3

また、アラインはさまざまな多環式芳香族炭化水素(PAHs)に対する π 共役系の拡張にも利用されている。例えば、Guitian らは、有機半導体として用いられるペリレンの誘導化をアラインとの付加環化反応によって達成している¹⁵。すなわち、ジエンとして 1,8-ジフルルナフタレン(**46**)を用いる、9,10-フェナントライン(**48**)とのドミノ型付加環化反応と、それに続く脱水によってペリレン誘導体 **50** を簡便に合成している(Scheme 1-2-2-4)。



Scheme 1-2-2-4

さらに、アラインの[2+2+2]付加環化反応による環化三量化を用いる例も多数報告されており、Guitian らは、22 の芳香環が縮環したナノグラフェン **53** の合成に成功している¹⁶。彼らは、ペリレンから合成した 2-シリルアリールトリフレート **51** から発生させたアライン **52** の環化三量化を経て、**53** の合成を達成している(Scheme 1-2-2-5)。このようにアラインは、その高い反応性を活かすことで、ナノカーボン材料の構造の多様化や π 共役構造の拡張にも大きな役割を果たしている。



Scheme 1-2-2-5

1-3. シクロアルキン

1-3-1. シクロアルキン中間体の発生法と課題

脂肪族の高ひずみ中間体としてシクロアルキンが知られている(Fig. 1-3-1-1)¹⁷。8員環以上のシクロアルキンは室温下でも単離可能であるのに対し、一部を除く7員環より小さいシクロアルキンは、室温では単離困難な不安定中間体であり、アラインに類似する多様かつ高い反応性を示す。中間体の寿命として、シクロヘプチン(**55**)は -75°C で1時間しか安定に存在できず、シクロヘキシン(**54**)にいたっては -110°C でも数秒しか存在できない^{17b}という記載もある。

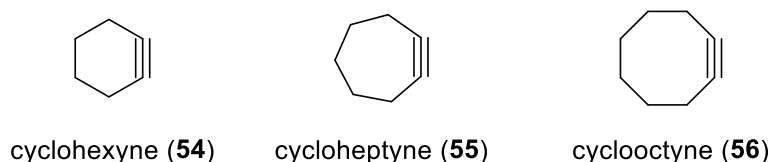
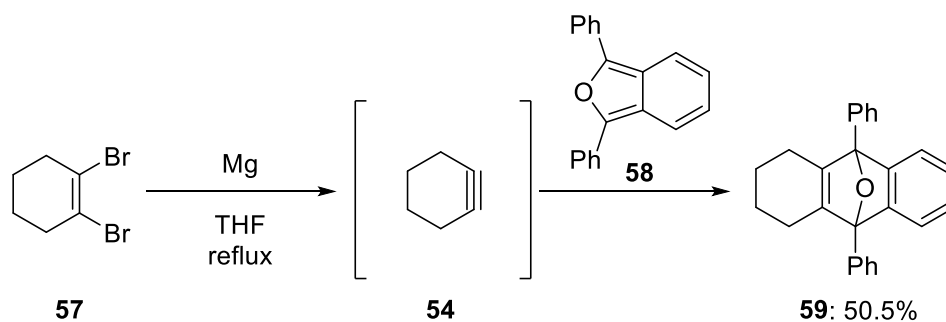


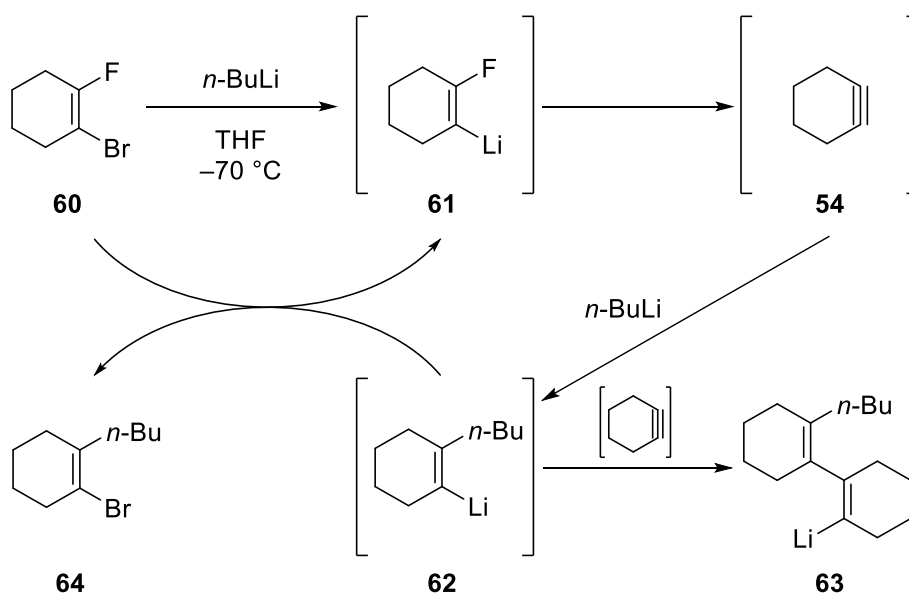
Fig. 1-3-1-1

シクロヘキシンやシクロヘプチンの発生に関する報告例は、アラインと比較すると、非常に少ない。従来までのシクロヘキシンやシクロヘプチンの発生法を以下にまとめる。例えば、脱離基を有する炭素の α 位を活性化する手法として、Wittigらは、1961年に1,2-ジブロモシクロヘキセン(**57**)に対するGrignard反応を利用して、シクロヘキシン(**54**)を発生させている(Scheme 1-3-1-1)¹⁸。彼らは単離困難なシクロヘキシンを1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)との[4+2]付加環化反応を用いて捕捉し、対応する付加体**59**を収率50.5%で得ている。



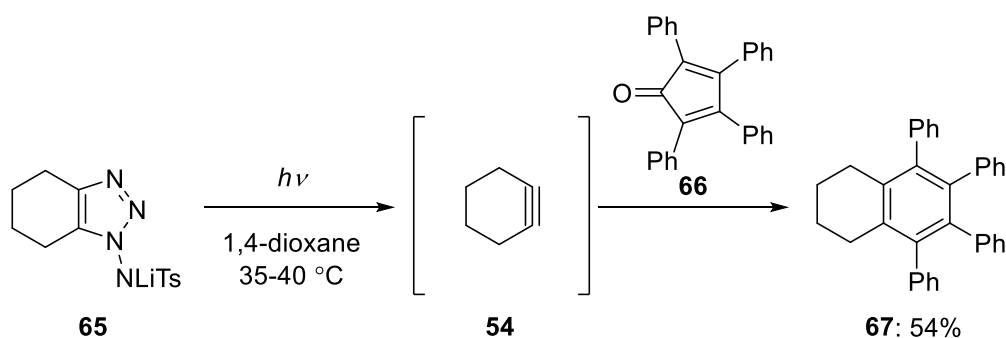
Scheme 1-3-1-1

また、アルキルリチウムによる金属－ハロゲン交換を利用した方法も知られている。Wittig らは、1-ブromo-2-フルオロシクロヘキセン(**60**)に対し、*n*-ブチルリチウムを作用させると、シクロヘキシン(**54**)が発生したと報告している(Scheme 1-3-1-2) ¹⁹。この反応では、塩基として用いられた *n*-ブチルリチウムがシクロヘキシン(**54**)に求核攻撃するとともに、生成した有機リチウム **62** の高い反応性によって、反応が複雑化している。すなわち、新たに生成した **62** がもう一分子のシクロヘキシンに付加した **63** や、原料のブromo基と再度ハロゲン－リチウム交換を起こした **64** が生成したと報告されている。



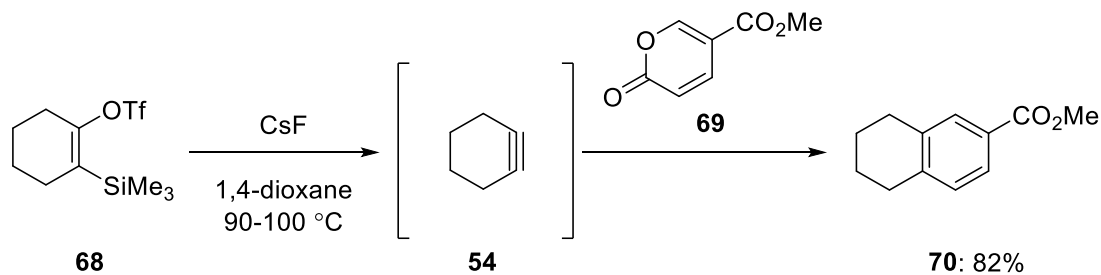
Scheme 1-3-1-2

また、有機金属反応剤を用いる方法とは異なり、Willey らは 1964 年に、トシルアミノトリアゾール **65** に対し、光照射下、窒素 2 分子を脱離させることで、シクロヘキシン(**54**)の発生に成功している(Scheme 1-3-1-3) ²⁰。彼らは求アルキン反応剤として、テトラフェニルシクロペンタジエノン(**66**)を用いて、環化体 **67** を得ている。



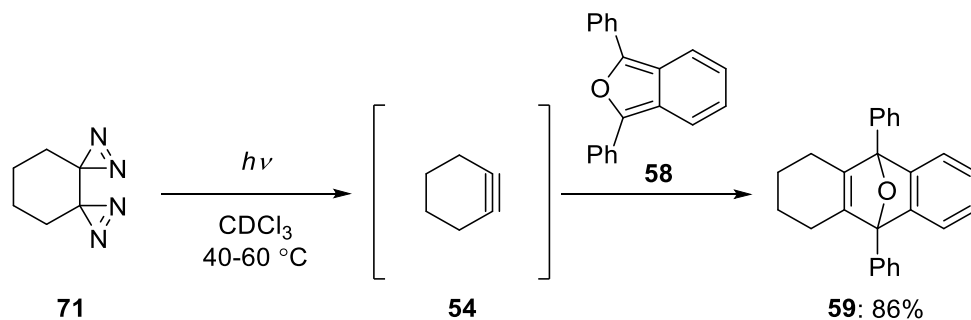
Scheme 1-3-1-3

1998 年に Guitián らはベンザインの発生法に類似する、2-トリメチルシリルエノールトリフラート **68** に対し、フッ化物イオンを用いる方法を初めて報告した(Scheme 1-3-1-4) ²¹。彼らは、 α -ピロン **69** との反応によって、二酸化炭素の脱離をとめないながら、テトラヒドロナフタレン **70** を得ている。この方法は、他の発生法と比べ温和な反応条件であるため、官能基共存性に優れ、求アルキン反応剤の適用範囲も広いと、有用な手法である。



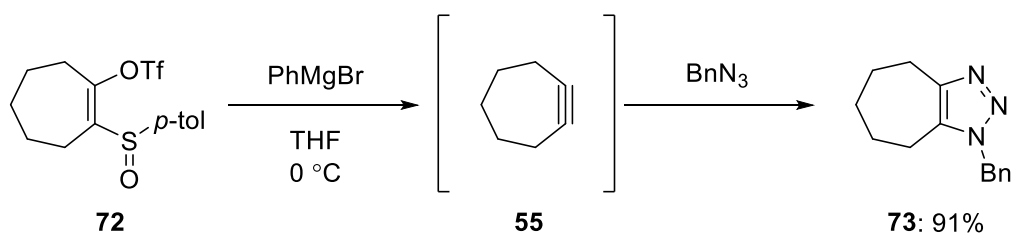
Scheme 1-3-1-4

また、2006年に Banert らは、ジアジリン骨格を有する基質 **71** から、熱や光を用いて窒素 2 分子を脱離させる、シクロヘキシン発生法を開発した(Scheme 1-3-1-5) ²²。



Scheme 1-3-1-5

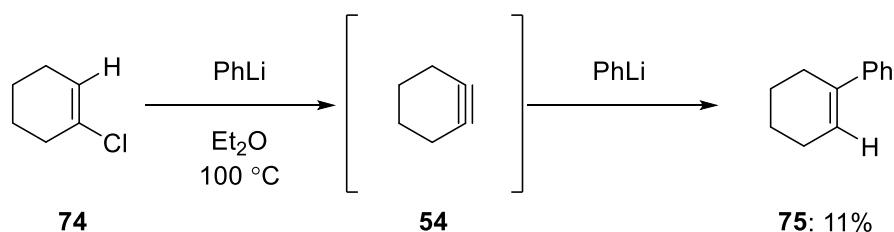
また、細谷らは、2-スルフィニルシクロヘプテニルトリフラート **72** に対するスルホキシド-マグネシウム交換と、トリフラート基の脱離によって、7員環のシクロヘプチン(**55**)の発生に成功した。この方法では、アジドに加え、ジアゾメタンやニトロソなど、多くの求アルキン反応剤が適用可能であり、有機リチウム反応剤を用いる従来法と比べ、より温和な条件でシクロアルキンを発生できる手法である(Scheme 1-3-1-6) ²³。



Scheme 1-3-1-6

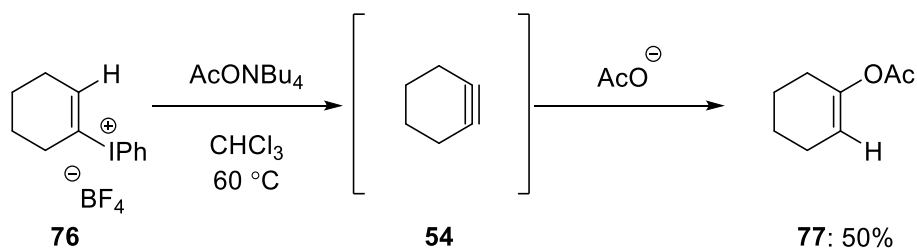
これに加え、ビニリデンカルベンの挿入を用いた方法²⁴ や、ひずんだシクロアルキン中間体を発生させるさまざまな方法が報告されている²⁵。

また、1 置換シクロヘキセンを用いるシクロヘキシンの発生例も報告されている。例えば、Wittig や Roberts らは 1-クロロシクロヘキセン(**74**)に対し、フェニルリチウムを塩基として作用させると、脱プロトン後に、塩化物イオンの β -脱離が進行することで、シクロヘキシン(**54**)が発生したと報告している(Scheme 1-3-1-7) ²⁶。この際、発生したシクロヘキシン(**54**)に対して、反応系中のフェニルリチウムが求核付加することで、1-フェニルシクロヘキセン(**75**)を収率 11%で得ている。



Scheme 1-3-1-7

藤田らは、ヨードニウム化合物 **76** からヨードベンゼンを脱離させることで、シクロヘキシンの発生を達成している(Scheme 1-3-1-8) ²⁷。この方法もフッ化物イオンを用いる条件と同様に、比較的温和な条件でシクロアルキン発生が可能である。



Scheme 1-3-1-8

また、単純なシクロヘキシンだけでなく、官能基やヘテロ原子を含む 6 員環シクロアルキンについても多くの報告がされている(Fig. 1-3-1-2)。2014 年に Garg らは、窒素を

含んだ 6 員環シクロアルキンとして、3,4-ピペリダイン(**78**)の発生に成功した²⁸。また、同年に Danheiser らも異性体である 2,3-ピペリダイン(**79**)を報告している²⁹。さらに酸素原子を含んだ 3,4-オキサシクロヘキシン(**80**)も 2016 年に Garg らによって報告された³⁰。なお、これらのシクロアルキンはすべて、シリルエノールトリフラートに対し、フッ化物イオンを作用させて発生している。より高度に官能基化されたシクロアルキンとして、2018 年に Li らは、シクロヘキセニノン **81** の発生に成功し、単純なシクロヘキシンと同じく、多様な反応性を示すことを明らかにしている³¹。

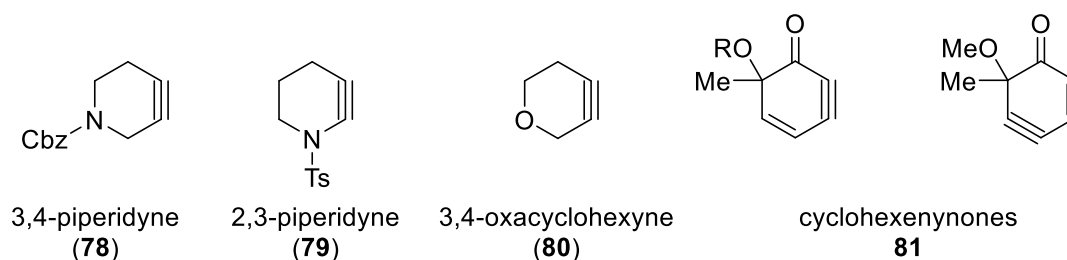
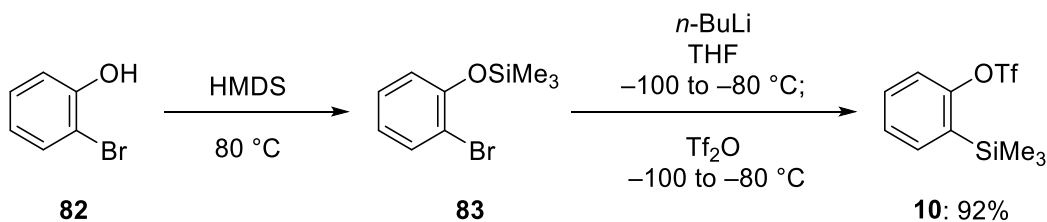


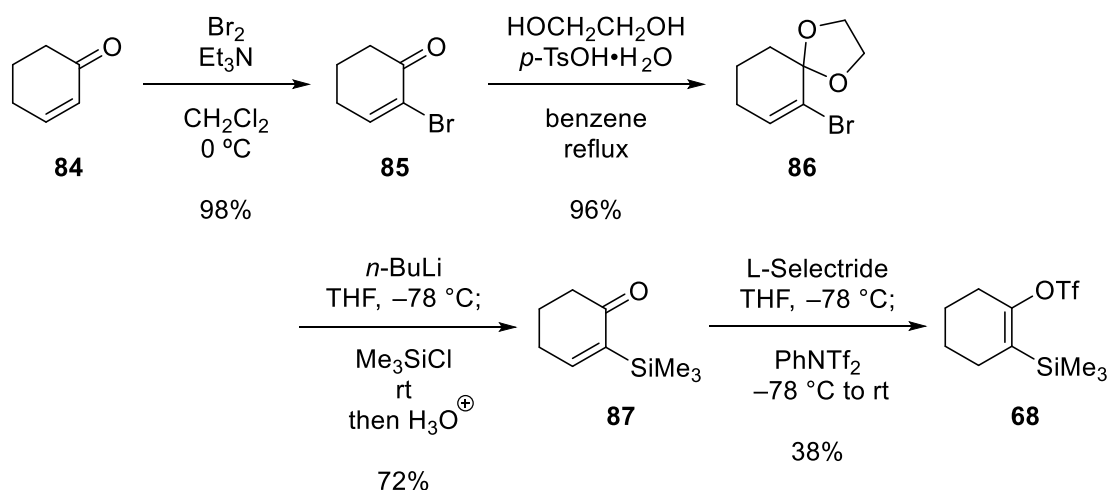
Fig. 1-3-1-2

以上のように、これまで多くのシクロヘキシン中間体の発生法が開発されているが、これらの発生法には大きく 2 つの課題があったため、アラインと比較して合成への応用が遅れている。1 つ目の課題には、煩雑な基質合成が挙げられる。例えば、ベンザインの前駆体である 2-トリメチルシリルフェニルトリフラート(**10**)は、2-ブロモフェノール(**82**)をシリルエーテル **83** へと変換したのちに、金属-ハロゲン交換に続く、レトロ Brook 転位により 2 段階で合成する手法が確立されている(Scheme 1-3-1-9) ³²。



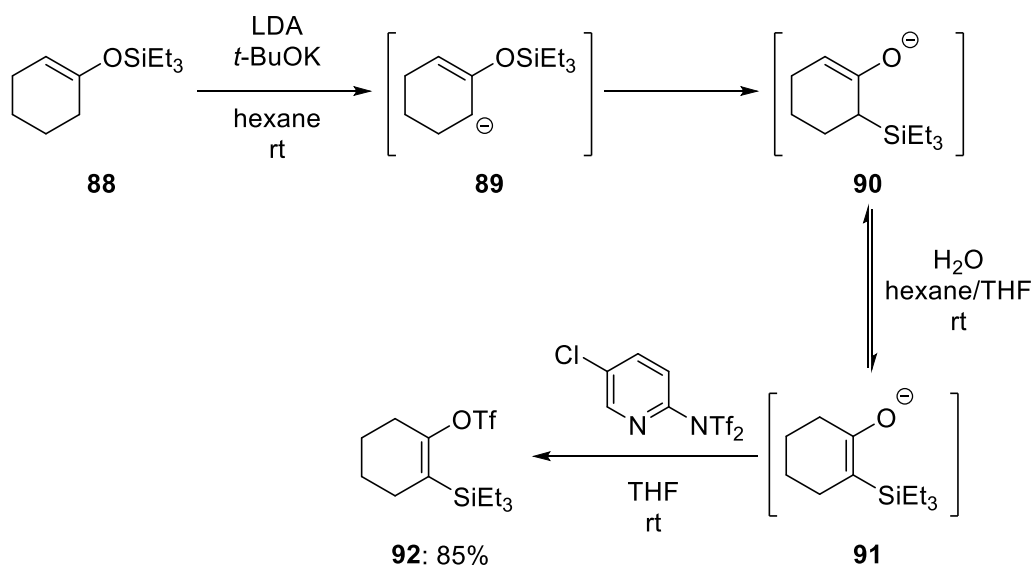
Scheme 1-3-1-9

一方, Guitián らの発見法において基質として用いられている 2-トリメチルシリルエノールトリフラート **68** は, 合成に 4 段階を要する(Scheme 1-3-1-10)。すなわち, シクロヘキセノン(**84**)のプロモ化ののち, カルボニル基のアセタール保護, シリル化, 脱保護により, 2-シリルシクロヘキセノン **87** へと導いている。エノン **87** を 1,4-ヒドリド還元し, 生成したリチウムエノラートのトリフルリル化により, 2-トリメチルシリルエノールトリフラート **68** が得られている。

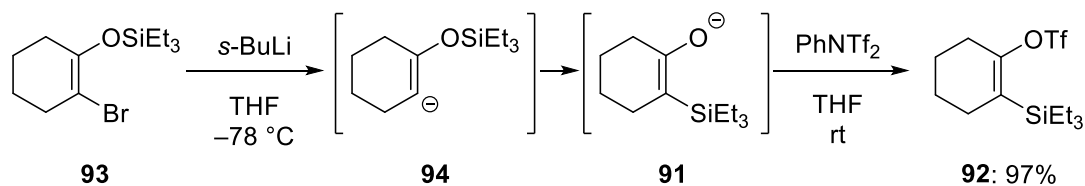


Scheme 1-3-1-10

なお, 最近, 当研究室では, ケトンから 1 段階で合成できるトリエチルシリルエノールエーテル **88** を基質として, LDA と *t*-ブトキシカリウムの混合塩基によるレトロ Brook 転位と, 生じたエノラート **90** の異性化を鍵とする, シクロアルキン前駆体 **92** の新たな合成法を報告している(Scheme 1-3-1-11) ³³。また, Garg らも同時期に α 位にプロモ基を有するシリルエノールエーテル **93** を基質として, レトロ Brook 転位を経由するシクロアルキン前駆体 **92** の合成を報告している(Scheme 1-3-1-12) ³⁴。

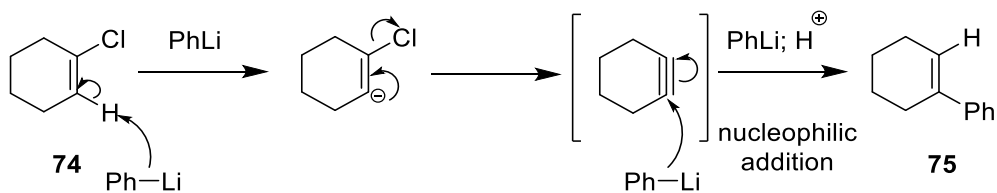


Scheme 1-3-1-11



Scheme 1-3-1-12

また、基質合成が簡便な発生例として 1-クロロシクロヘキセン(**74**)を用いる方法も知られているが、この反応では Scheme 1-3-1-7 でも示したように、塩基として用いたフェニルリチウムが求核剤としても作用する(Scheme 1-3-1-13)。このように強塩基を用いる反応条件では、用いた塩基とシクロアルキンとの副反応を抑制することが困難であったため、適用範囲が狭く、改善の余地が残されていた。

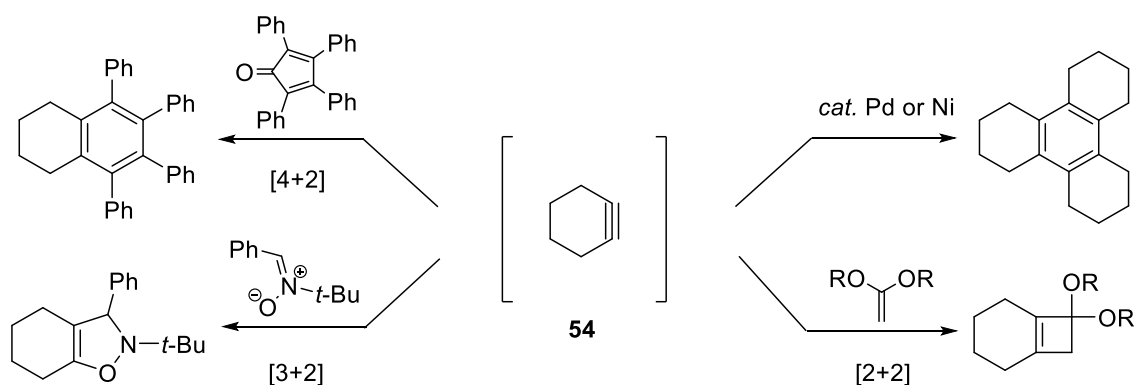


Scheme 1-3-1-13

以上、これまでに数多くのシクロアルキンの発生法が開発されてきたが、温和な反応条件であるシリルエノールトリフラートを用いる方法には、基質の合成に多段階を要することが原因となり、合成的応用には不向きであった。また、強塩基を用いる脱プロトンの発生法には、過激な反応条件が必要であるのに加え、用いる有機金属反応剤の高い反応性に由来する、シクロアルキンへの望まない求核攻撃を抑制することが困難である、という課題が残されていた。

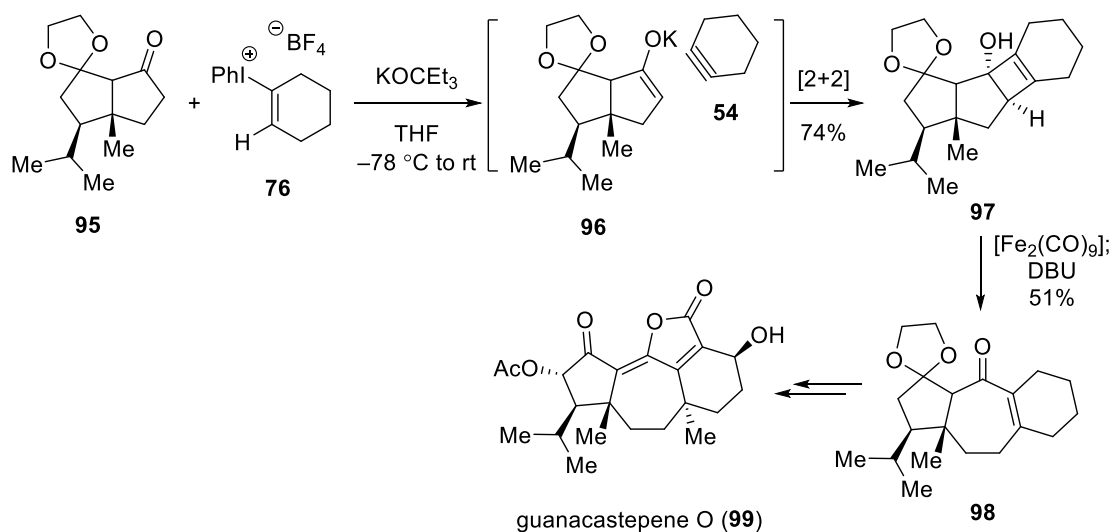
1-3-2. シクロアルキン中間体を用いた合成的応用

6, 7 員環のシクロアルキンはアラインと類似した多様な反応性を示す(Scheme 1-3-2-1)。例えば、ジエンとの[4+2], ニトロソやアジドとの[3+2], ケテンシリルアセタールとの[2+2]付加環化反応に加え, 遷移金属触媒を用いた三量化反応も報告されている。



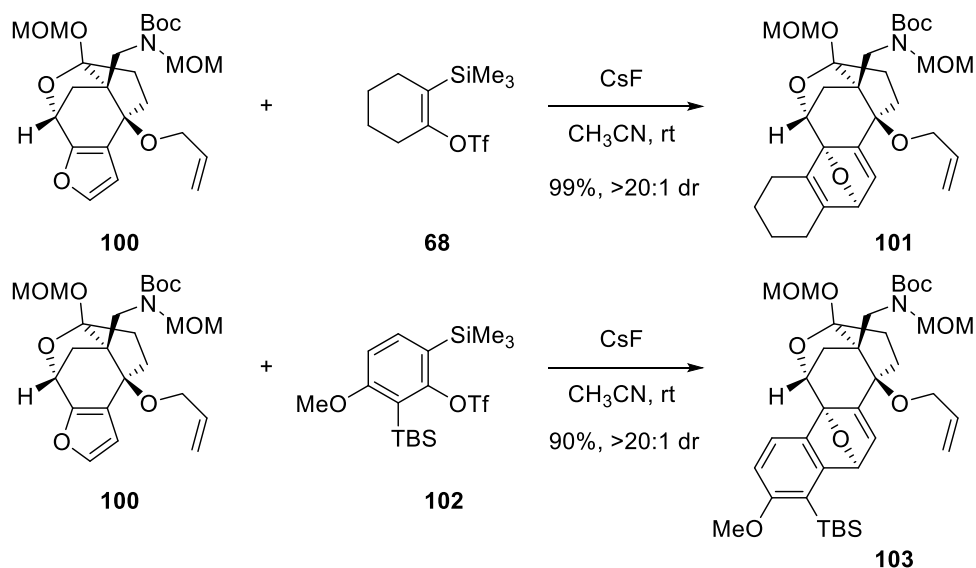
Scheme 1-3-2-1

また, シクロヘキシンの天然物合成に利用された一例として Carreira らの例を挙げる。彼らは, ヨードニウム化合物 **76**²⁷ から発生させたシクロヘキシン(**54**)と, エノラート **96** との[2+2]付加環化反応を行っている。得られた **97** は, ノナカルボニル二鉄存在下, 加熱により開環し, 形式的にシクロヘキシンの **95** に挿入した, 縮環骨格を有する **98** の合成に成功している(Scheme 1-3-2-2) ³⁵。なお, 得られた化合物はその後の変換により, 天然物 guanacastepene O (**99**)へと誘導されている。



Scheme 1-3-2-2

また、Du Bois らはバトラコトキシンと共通の 5 環性骨格の構築の際に、フラン **100** との Diels-Alder 反応による、さまざまな類縁体の合成を報告している(Scheme 1-3-2-3)³⁶。彼らは、高反応性のジェノフィルとして、**68** および **102** から発生させたシクロヘキシンやアラインも用いており、目的の 5 環性化合物 **101** と **103** を高収率で得ている。



Scheme 1-3-2-3

Scheme 1-3-2-3 のように、生物活性を示す天然物の骨格や創薬におけるリード化合物に対して、シクロアルキンとの反応により sp^3 炭素骨格を導入することで、3 次元的に構造を多様化できる。これは、立体的に複雑な生体分子を標的とする創薬において非常に重要であり、アラインや他の芳香族化合物を用いても実現できない。このように、 sp^3 炭素から成る構造の簡便な導入法が求められている創薬において、反応性に富むシクロアルキンは有用な中間体であると期待できる。

また、8 員環より大きいシクロアルキンは、室温で単離可能であるとともに、環ひずみも有するため、その反応性が注目されている。特に重要な反応として、アジドとの付加環化反応が知られている。本来、鎖状アルキンとアジドとの反応では、銅やルテニウムなどの金属触媒を必要とするのに対し、シクロオクチンとの反応では、ひずみの解消が駆動力となるため、金属触媒非存在下でも進行する。この特徴を生かしシクロオクチン骨格は、特定の分子同士をつなげるツールとして、金属の毒性が問題となるケミカルバイオロジー分野などで、近年多く用いられている(Fig. 1-3-2-1) ³⁷。実際に下図の DIFO **104** や BCN **105** は、生体条件下でも容易にアジド基と反応し、タンパク質や細胞などのラベル化を特異的に行うことができると報告されている。

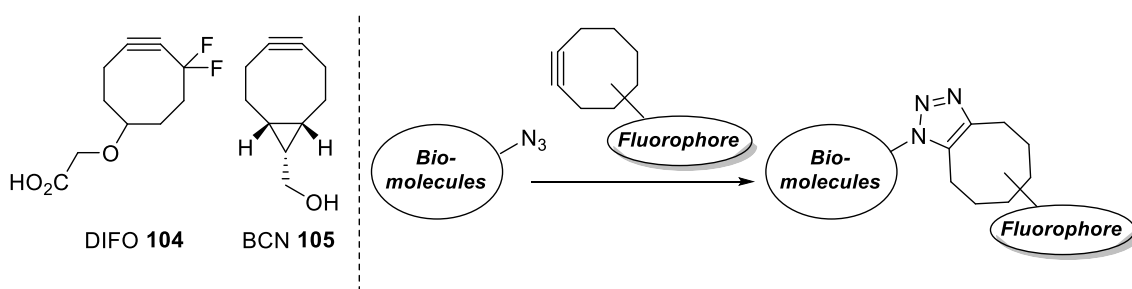


Fig. 1-3-2-1

1-4. シクロアレン

1-4-1. シクロアレン中間体の発生法

次に、高ひずみ反応中間体として 1,2-シクロヘキサジエン(シクロアレン)(**106**)を挙げる(Fig. 1-4-1-1) ³⁸。この 1,2-シクロヘキサジエンもシクロヘキシン同様、室温では単離困難なほど不安定な中間体である。また、シクロアルキンと比較してもその発生報告例は、きわめて少なく、合成研究が遅れている反応中間体である(Fig. 1-4-1-2: Web of science にて検索: 2020 年 1 月 6 日)。



1,2-cyclohexadiene
(cycloallene)
(**106**)

Fig. 1-4-1-1

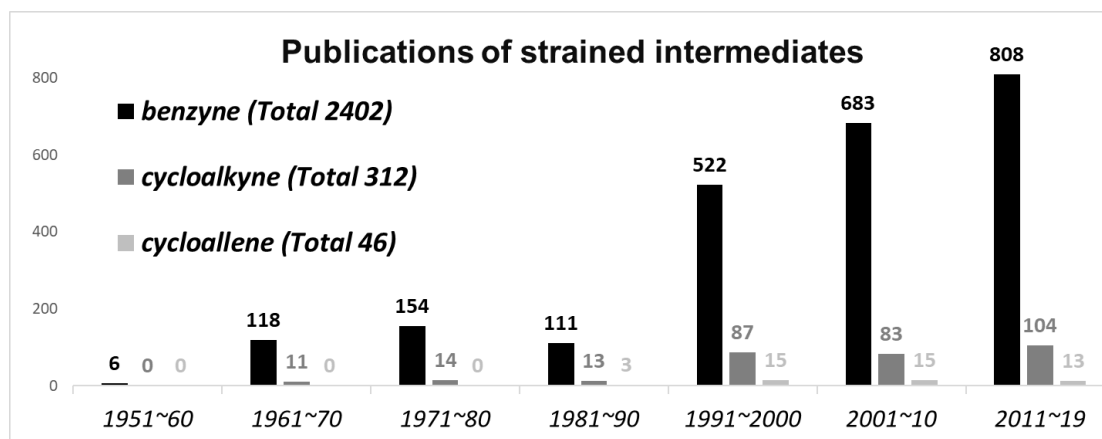
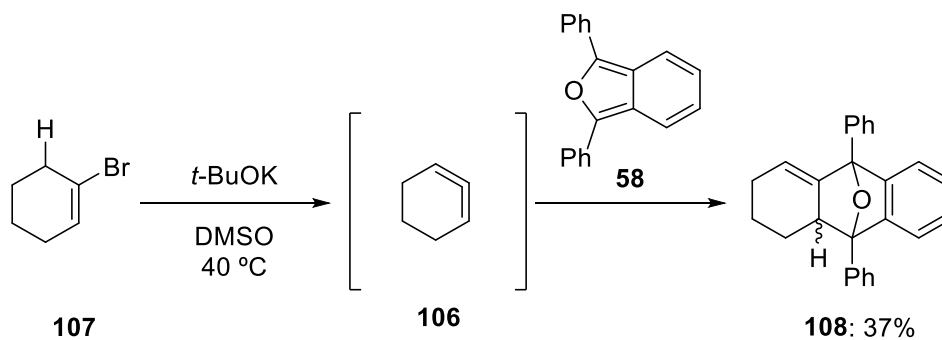


Fig. 1-4-1-2

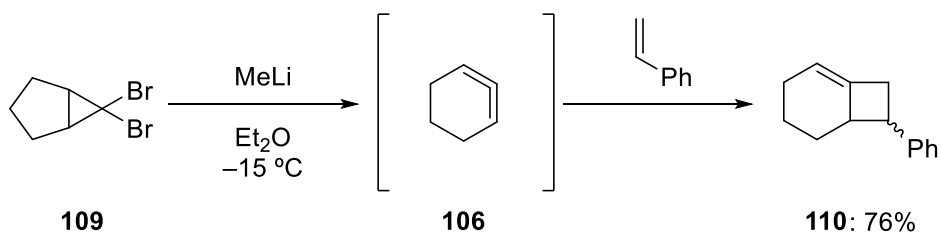
従来のシクロアレン中間体の発生法について述べる。1966 年に Wittig らは、1-ブromoシクロヘキセン(**107**)に対し DMSO 中で *t*-ブトキシカリウムを作用させると 1,2-シクロヘキサジエン(**106**)が発生したと初めて報告した(Scheme 1-4-1-1) ³⁹。彼らは、シクロヘ

キシシン同様, 1,2-シクロヘキサジエンも 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)によって捕捉し, 対応する付加環化体 **108** を収率 37%で得ている。



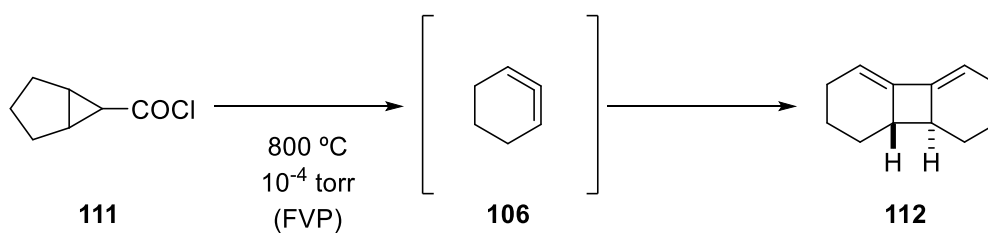
Scheme 1-4-1-1

また, カルベンの挿入を利用する発生涯も開発されており, Moore や Moser らは 1970 年に 6,6-ジブロモビスクロ[3.1.0]ヘキサン(**109**)に対し, メチルリチウムを作用させ, ブロモ基の α -脱離を鍵とするカルベンの生成を経て, シクロアレンの発生を達成している(Scheme 1-4-1-2) ⁴⁰。彼らは, 1,2-シクロヘキサジエン(**106**)とスチレンとの[2+2]付加環化反応において, 対応する付加環化体 **110** を高収率で与えることを報告している。



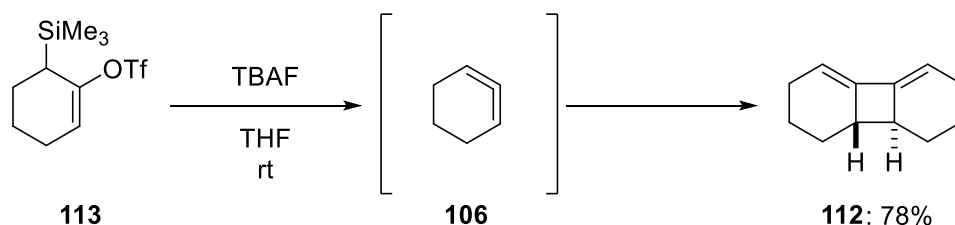
Scheme 1-4-1-2

Wentrup らは 1983 年にビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボニルクロリド(**111**)から、熱によってケテンを経由してカルベンを発生させる Moore らと同様の手法を開発している (Scheme 1-4-1-3) ⁴¹。



Scheme 1-4-1-3

2009 年には、フッ化物イオンを用いる発生法が開発された。すなわち, Guitián や Garg らは 6-シリルエノールトリフラート **113** に対し, TBAF などのフッ化物イオンを用い, シクロアレン中間体を温和な条件で発生させることに成功した (Scheme 1-4-1-4) ⁴²。

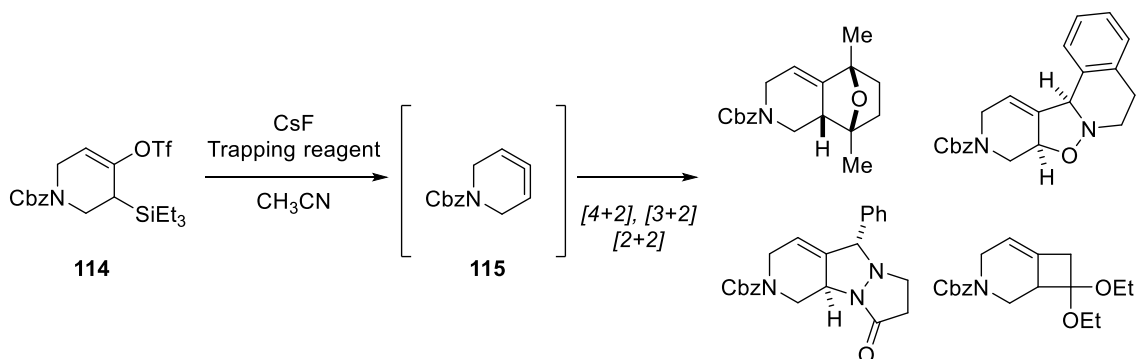


Scheme 1-4-1-4

以上, これまでに数多くのシクロアレン発生法が開発されているが, 強塩基であるメチルリチウムや, 高温を必要とする過激な反応条件が多い。また, Guitián や Garg らにより報告されている 6-シリルエノールトリフラートを代表例として, 基質合成が煩雑であるという課題も残されている。

1-4-2. シクロアレン中間体を用いた合成的応用

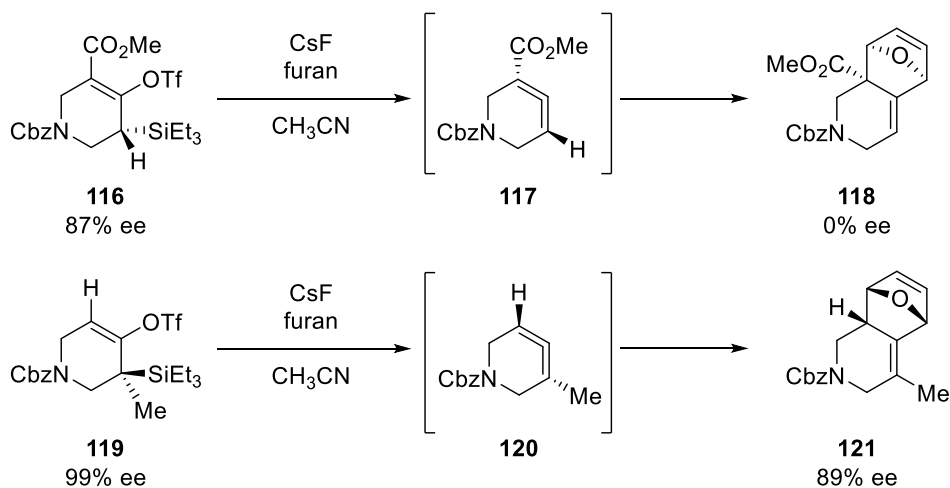
シクロアレンは初の報告がなされて以来、その構造や中間体の持つキラリティー、反応性が注目されてきた。しかし、この中間体は、寿命が短く観測が困難なため、理論的な計算化学を用いて研究が進んできた⁴³。例えば Johnson らは、SCF 法 (Self-Consistent Field Method) を用いて、5 員環の 1,2-シクロペンタジエンおよび、6 員環の 1,2-シクロヘキサジエン中間体の構造に関して、環状アレン構造の反転に要するエネルギーを求めた⁴⁴。また、Garg らも 1,2-シクロヘキサジエンとニトロンのとの[3+2]付加環化反応における反応機構を、DFT 計算と反応の結果を組み合わせることで明らかにした⁴⁵。近年、計算化学だけでなく、シクロアレン中間体を実際の合成に利用する例が報告され始めている。Garg らは 2018 年に、窒素原子を含む 1-アザ-3,4-シクロヘキサジエン **115** を、種々の付加環化反応に用い、さまざまな縮環骨格の構築に応用した(Scheme 1-4-2-1) ⁴⁶。



Scheme 1-4-2-1

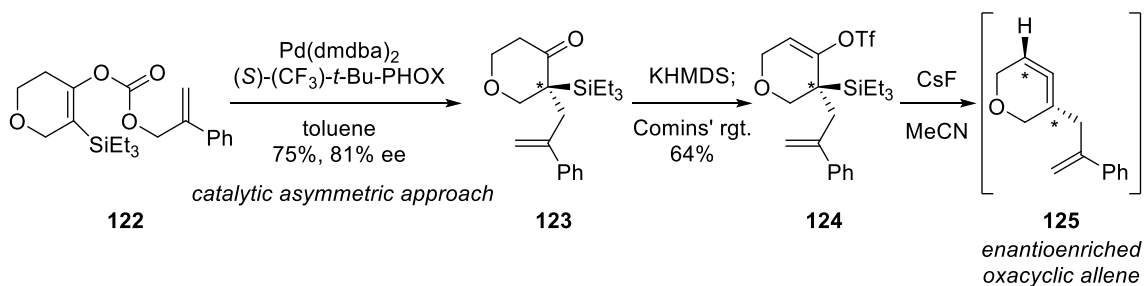
シクロアレンの軸性不斉に関する議論も 2018 年以降、Garg らによって興味深い知見が報告されている ⁴⁶。彼らは単一のエナンチオマーであるシリルエノールトリフラート **116** および **119** から、シクロアレンを発生させ、Diels-Alder 反応によって捕捉した。その際、得られる付加環化体の光学活性が保持されるかどうかは、連続した二重結合の置換基によって変わることを明らかにした。すなわち、メチル基を持つ中間体 **120** の場合、

付加環化体 **121** の光学活性が保持されていたのに対し、メチルエステル基を持つ中間体 **117** では得られた付加環化体 **118** の光学活性が完全に失われていた(Scheme 1-4-2-2)。



Scheme 1-4-2-2

また、Garg らは、酸素原子を含む 1-オキサ-3,4-シクロヘキサジエン **125** についても報告している。彼らは、パラジウム触媒を用いる不斉アリル位アルキル化反応により合成した、光学活性なシリルエノールトリフラー **124** から **125** を発生させ、その光学活性が反応の前後で保持されることを報告した (Scheme 1-4-2-3) ⁴⁷。



Scheme 1-4-2-3

以上、シクロアレン中間体もアライン、シクロアルキンと類似した多様かつ高い反応性を示すにも関わらず、これまでの報告数はきわめて少ない。その原因として、発生させるための反応条件が過激であることや、2つある二重結合の位置選択性の制御などの問題が挙げられる。近年になり、計算化学との組み合わせによって、多様な縮環骨格の構築にシクロアレンを利用する例が報告され始め、シクロアレン中間体の有する合成的有用性が明らかとなってきた。

1-5. 本論文の目的

本研究では、従来のひずみ中間体の発生法における、過激な反応条件や煩雑な基質合成という2つの問題点に着目し、これらの課題を解決するシクロアルキンおよびシクロアレンの新たな発生法を開発した。塩基として、有機リチウム反応剤より温和なマグネシウムアミドに注目し、高活性なひずみ中間体の反応性を制御した。また、基質として安価で入手容易なケトンから1段階で合成できるエノールトリフラートを設定することで、シクロアルキン中間体の迅速な発生を実現した。この開発した金属アミドによる脱プロトンの発生法は、単離が困難なひずみ中間体だけでなく、ひずみの解消を駆動力として進行するクリックケミストリーに有用な、シクロオクチン骨格の形成にも適用でき、グラムスケールでの合成を実現した。また、開発した発生法において、基質のエノールトリフラートの適切な位置に置換基を導入することで、シクロアレン中間体が選択的に発生することもあわせて見出した。

第2章では、種々の金属アミドを用いる脱プロトンのシクロアルキン中間体の発生法を開発した。従来のシクロアルキン中間体の発生法が有している問題点を解決する手法として、ケトンから1段階で合成可能なエノールトリフラート基質として選択するとともに、副反応の抑制を目的に、リチウムアミドよりも温和な塩基であるマグネシウムアミドを検討した。その結果、マグネシウムビス(2,2,6,6-テトラメチルピペリジド): $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ がシクロヘキシンの発生に最適な塩基であることを見出した。また、マグネシウムよりも反応性が温和な、亜鉛やアルミニウムのアミド塩基の場合、アート型の塩基を用いることで、シクロヘキシンの発生に成功した。

第3章では、銅を用いないクリックケミストリーに有用なシクロオクチン骨格であるビアリアルアザシクロオクチノン(BARAC)の短段階合成法を開発した。第2章で開発したエノールトリフラートからの脱プロトンの三重結合の形成を利用し、従来のフッ化物イオンを用いる合成経路の簡略化に成功した。本合成法では、エノールトリフラ-

トを単離することなく、前駆体であるケトラクタムに対し、*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)存在下、小過剰量の塩基を作用させることで、ワンポットで **BARAC** が得られ、グラムスケールでの合成にも適用できた。また、合成した **BARAC** のケミカルバイオロジーへの応用を見据えた修飾も行った。

第4章では、マグネシウムアミドを用いるシクロアレン中間体の発生を検討した。第2章での脱プロトンの発生法を発展させ、基質であるエノールトリフラートの適切な位置に置換基を導入することで、脱プロトンの位置の制御に成功した。基質に対し、塩基が作用するアルケニル位の隣接位にメチル基を導入したところ、アルケニル位での脱プロトンが抑制され、代わりにアリル位での脱プロトンを経て、シクロアレン中間体を選択的に発生した。また、実際にシクロアレンの合成的有用性を示す目的で、分子内反応による中間体の捕捉について検討した。

1-6. 参考文献

1. (a) Heaney, H. *Chem. Rev.* **1962**, 62, 81. (b) Reinecke, M. G. *Tetrahedron* **1982**, 38, 427.
(c) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 701. (d) Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 502. (e) Yoshida, H.; Kunai, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2005**, 63, 627. (f) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3550.
(g) Bhunia, A.; Yetra, S. R.; Biju, A. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3140. (h) Hamura, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2016**, 74, 316. (i) Shi, J.; Li, Y.; Li, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 1707. (j) Idiris, F. I. M.; Jones, C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 9044. (k) Yoshida, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, 91, 1293. (l) Uchida, K.; Yoshida, S.; Hosoya, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2019**, 77, 145.
2. (a) Gilman, H.; Gorsich, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2217. (b) Wittig, G.; Pohmer, L. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1334. (c) Gilman, H.; Gorsich, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2625. (d) Wittig, G.; Benz, E. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1999.
3. (a) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6735.
(b) Sapountzis, I.; Lin, W.; Fischer, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4364.
4. Sumida, Y.; Kato, T.; Hosoya, T. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2806.
5. (a) Furukawa, N.; Shibutani, T.; Fujihara, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2727. (b) Yoshida, S.; Uchida, K.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 116. (c) Yoshida, S.; Uchida, K.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 691.
6. Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 1211.
7. Wittig, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2718.
8. Stiles, M.; Miller, R. G.; Burckhardt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1792.

-
9. (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 5, 742. (b) Keating, M.; Peek, M. E.; Rees, C. W.; Storr, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, 1315. (c) Birkett, M. A.; Knight, D. W.; Little, P. B.; Mitchell, M. B. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1013.
10. (a) Wittig, G.; Pieper, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, 73, 1193. (b) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, 73, 1197. (c) Gilman, H.; Kyle, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3027. (d) Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3290. (e) Roberts, J. D.; Semenow, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 601. (f) Roberts, J. D.; Vaughan, C. W.; Carlsmith, L. A.; Semenow, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 611. (g) Scardiglia, F.; Roberts, J. D. *Tetrahedron* **1958**, 3, 197.
11. Wickham, P. P.; Hazen, K. H.; Guo, H.; Jones, G.; Reuter, K. H.; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2045.
12. Buszek, K. R.; Bixby, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9129.
13. Larrosa, I.; Da Silva, M. I.; Gomez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. R.; linke, S. R.; White, A. J. P.; Eilton, D.; Barrett, A. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14042.
14. (a) Bronner, S. M.; Goetz, A. E.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3832. (b) Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15797. (c) Goetz, A. E.; Shah, T. K.; Garg, N. K. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 34.
15. (a) Criado, A.; Peña, D.; Cobas, A.; Guitián, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9736. (b) Pérez, D.; Peña, D.; Guitián, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981. (c) Wu, D.; Ge, H.; Liu, S. H.; Yin, J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 22727. (d) Narita, A.; Wang, X.-Y.; Feng, X.; Müllen, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6616.

-
16. (a) Caeiro, J.; Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466. (b) Romero, C.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5677. (c) Alonso, J. M.; Díaz-Álvarez, A. E.; Criado, A.; Pérez, D.; Peña, D.; Guitián, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 173. (d) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 326. (e) Schuler, B.; Collazos, S.; Gross, L.; Meyer, G.; Pérez, D.; Guitián, E.; Peña, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9004. (f) Pozo, I.; Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2472.
17. (a) Wittig, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 415. (b) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes* Academic Press, New York, **1967**, pp 317–361. (c) Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047. (d) Suzuki, N. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2007**, *65*, 347. (e) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766. (f) Yoshida, S.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1450.
18. Wittig, G.; Pohlke, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3276.
19. Wittig, G.; Mayer, U. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 329.
20. Willey, F. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 138.
21. (a) Atanes, N.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3039. (b) Iglesias, B.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Synlett* **2002**, *3*, 486. (c) Peña, D.; Iglesias, B.; Quintana, I.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 451. (d) Shakespeare, W. C.; Johnson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8578. (e) Medina, J. M.; McMahon, T. C.; Jimenez-Oses, G.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14706.
22. Al-Omari, M.; Banert, K.; Hagedorn, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 309.
23. Yoshida, S.; Karaki, F.; Uchida, K.; Hosoya, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8745.

-
24. (a) Erickson, K. L.; Wolinsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1142. (b) Harada, T.; Iwazaki, K.; Otani, T.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9007. (c) Maurer, D. P.; Fan, R.; Thamattoor, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4499.
25. (a) Wittig, G.; Dorsch, H. L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *711*, 46. (b) Stang, P. J.; Dixit, V. *Synthesis* **1985**, 962. (c) Harada, T.; Otani, T.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2855. (d) Brummond, K. M.; Gesenberg, K. D.; Kent, J. L.; Kerekes, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8613. (e) Kitamura, T.; Kotani, M.; Yokoyama, T.; Fujiwara, Y.; Hori, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 680. (f) Laird, D. W.; Gilbert, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6704. (g) Orita, A.; Hasegawa, D.; Nakano, T.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2000. (h) Stockmann, H.; Neves, A. A.; Stairs, S.; Ireland-Zecchini, H.; Brindle, K. M.; Leeper, F. J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 932.
26. (a) Wittig, G.; Harborth, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 306. (b) Scardiglia, F.; Roberts, J. D. *Tetrahedron* **1957**, *1*, 343. (c) Montgomery, L. K.; Scardiglia, F.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1917.
27. (a) Fujita, M.; Sakanishi, Y.; Kim, W. H.; Okuyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 908. (b) Fujita, M.; Kim, W. H.; Sakanishi, Y.; Fujiwara, K.; Hirayama, S.; Okuyama, T.; Ohki, Y.; Tatsumi, K.; Yoshioka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7548. (c) Fujita, M.; Wan, H. K.; Fujiwara, K.; Okuyama, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 480.
28. McMahon, T. C.; Medina, J. M.; Yang, Y.-F.; Simmons, B. J.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4082.
29. Tlais, S. F.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15489.
30. Shah, T. K.; Medina, J. M.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4948.
31. Qiu, D.; Shi, J.; Guo, Q.; Xu, Q.; Li, B.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13214.

-
32. (a) Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211. (b) Peña, D., Cobas, A.; Perez, D.; Guitián, E. *Synthesis* **2002**, 1454. (c) Michel, B.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2684.
33. (a) Inoue, K.; Nakura, R.; Okano, K.; Mori, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3343. (b) Nakura, R.; Inoue, K.; Okano, K.; Mori, A. *Synthesis* **2019**, *51*, 1561.
34. Chari, J. V.; Ippoliti, F. M.; Garg, N. K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3652.
35. (a) Gampe, C. M.; Boulos, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4092. (b) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2962. (c) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15761.
36. Sloan Devlin, A.; Du Bois, J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1059.
37. (a) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 16793. (b) Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272. (c) Leunissen, E. H. P.; Meuleners, M. H. L.; Verkade, J. M. M.; Dommerholt, J.; Hoenderop, J. G. J.; van Delft, F. L. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1446.
38. (a) Ball, W. J.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2298. (b) Wittig, G.; Meske-Schüller, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *711*, 76. (c) Wittig, G.; Fritze, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *711*, 82. (d) Bottini, A. T.; Corson, F. P.; Fitzgerald, R.; Frost, K. A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4883. (e) Bottini, A. T.; Hilton, L. L.; Plott, J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1997. (f) Johnson, R. P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1111. (g) Ceylan, M.; Budak, Y.; Bureu, G. M.; Ozdemir, I.; Esra, F. *Turkish J. Chem.* **2007**, *31*, 647. (h) Suzuki, N.; Asada, T.; Kawamura, A.; Masuyama, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 681.
39. Wittig, G.; Fritze, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 846.

-
40. (a) Moore, W. R.; Moser, W. R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 908. (b) Moore, W. R.; Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5469. (c) Harnos, S.; Tivakornpannarai, S.; Waali, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5835. (d) Tolbert, L. M.; Nurul Islam, M.; Johnson, R. P.; Loisel, P. M.; Shakespeare, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6416. (e) Christl, M.; Braun, M.; Muller, G.; Miller, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 473. (f) Bettinger, H. F.; Schleyer, P. v. R.; Schreiner, P. R.; Schaefer, H. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9267. (g) Azizoğlu, A.; Özen, R.; Hökelek, T.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1202.
41. Wentrup, C.; Gross, G.; Maquestiau, A.; Fammang, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 542.
42. From 1-bromo-6-(trimethylsilyl)cyclohexene: (a) *ref.* 13d From 6-silyl enol triflate: (b) Quintana, L.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5519. (c) Lofstrand, V. A.; West, F. G. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10763.
43. (a) Dillon, P. W.; Underwood, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *96*, 779. (b) Bottini, A. T.; Hilton, L. L.; Plott, J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1997. (c) Gasteiger, J.; Dammer, O. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2939. (d) Balci, M.; Jones, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7607. (e) Nendel, M.; Tolbert, L. M.; Herring, L. E.; Islam, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 976. (f) Daoust, K. J.; Hernandez, S. M.; Konrad, K. M.; Mackie, I. D.; Winstanley, J.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5708. (g) Hänninen, M. M.; Peuronen, A.; Tuononen, H. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7287. (h) Bofo, E. A.; Darko, K.; Afriyie, B. A.; Tia, R.; Adei, E. *J. Mol. Graph. Model.* **2018**, *81*, 1.
44. (a) Schmidt, M. W.; Angus, R. O.; Johnson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6838. (b) Angus, R. O.; Johnson, R. P.; Schmidt, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 532.

-
45. Barber, J. S.; Styduhar, E. D.; Pham, H. V.; McMahon, T. C.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2512.
46. Barber, J. S.; Yamano, M. M.; Ramirez, M.; Darzi, E. R.; Knapp, R. R.; Liu, F.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 953.
47. Yamano, M. M.; Knapp, R. R.; Ngamnithiporn, A.; Ramirez, M.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M.; Garg, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5653.

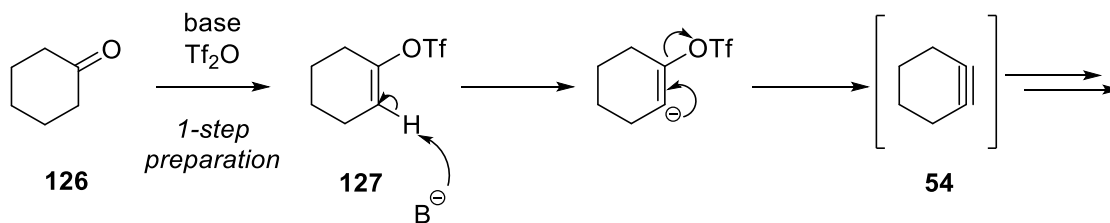
第2章

金属アミドを用いる シクロアルキンの脱プロトンの発生法の開発

2-1. 緒言

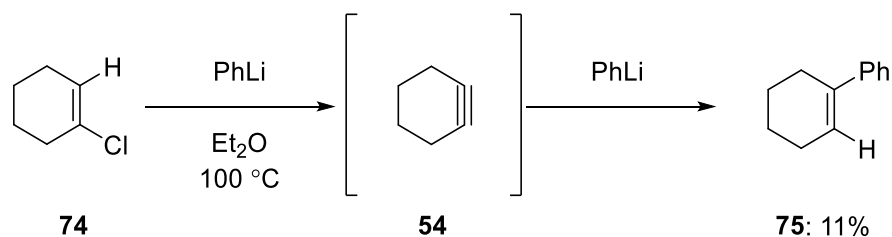
シクロアルキンは、通常直線構造をとる三重結合を環構造内に有する、反応性の高いひずみ中間体である。同様の環ひずみを有するベンザインは合成的に多数の応用例が報告されている。しかし、6員環のシクロヘキシンは、1944年に初めて存在が提唱されたにも関わらず、合成的に応用した例は少なく、既存のどの発生法にも課題があるために、研究が立ち遅れている。

従来のシクロアルキン中間体の発生法が有する課題として、基質の合成に多くの工程を要するという課題がある。そこで、本研究ではシクロヘキサノン(**126**)から1段階で合成可能な、エノールトリフラート **127**⁴⁸を基質の一つとして設定した。エノールトリフラート **127** から、シクロヘキシン(**54**)が発生するためには、塩基による脱プロトンが起こったのちに、トリフラート基の β -脱離を経由する必要がある(Scheme 2-1-1)。



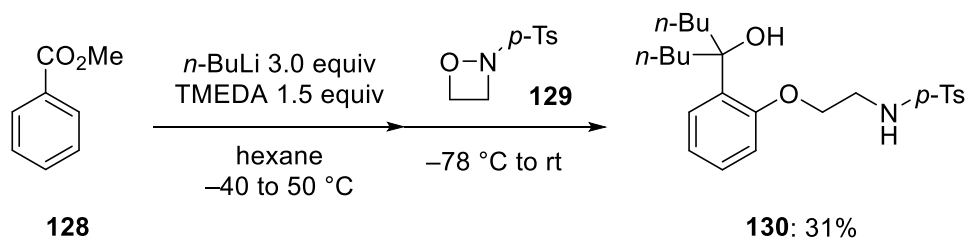
Scheme 2-1-1

脱プロトン後に、トリフラート基の β -脱離を利用してシクロアルキン中間体を発生させる報告例はいまだなかった。原因として、系中に存在する反応性の高いアニオン種が、高い求電子性を有するシクロアルキンに対して、求核付加反応を起こすことが挙げられる。実際に、有機リチウム反応剤を用いる脱プロトンのシクロヘキシン発生法が、すでに Wittig や Roberts らによって報告されているが、発生するシクロヘキシン(**54**)は、塩基として用いたフェニルリチウムの求核攻撃により捕捉され、望みの反応に利用することは困難である(Scheme 2-1-2)²⁶。



Scheme 2-1-2

これまでの有機合成において、脱プロトンをとまなうメタル化反応には上記のように、有機リチウム(RLi)やリチウムアミド(R₂NLi) が用いられてきた⁴⁹。しかし、これらの塩基を用いる際には、有機リチウム反応剤や反応系中で生成する有機リチウム種の高い反応性に由来する、望まない副反応によって化学選択性が失われることが問題であった。特に、高ひずみ中間体の発生にはその問題が顕著に認められ、実際に Scheme 2-1-2 の例では、フェニルリチウムの求核付加反応により、**75** が生成する。また、化学選択性が失われる例として、安息香酸メチル(**128**)のリチオ化の例も挙げられる(Scheme 2-1-3)⁵⁰。すなわち、安息香酸メチル(**128**)に対し、*n*-ブチルリチウムを作用させると、オルトリチオ化とともに、メチルエステル基のカルボニル炭素に対する求核攻撃も進行する。この場合、求電子剤である 1,2-オキサアゼチジン **129** との反応により、**130** が生成しているが、メチルエステル基を保持したまま、オルト位を官能基化することは困難である。

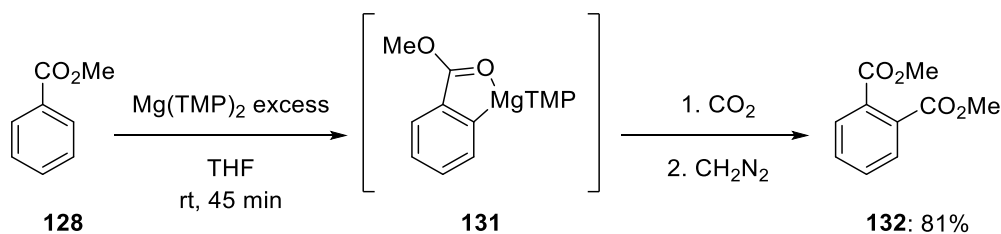


Scheme 2-1-3

そこで近年、有機リチウム反応剤に代わる、化学選択性を有する塩基として、マグネシウムアミド⁵¹が注目されている。マグネシウムアミドが持つ特徴として、リチウムアミドを用いる場合と比べ、炭素－金属結合の分極が弱まるため、有機金属種の反応性が温和になる。この性質が、有機リチウム反応剤と決定的な差を生み、より化学選択的な脱プロトンのメタル化を実現している。

1947年に Hauser らは、 R_2NMgX ($X = \text{halide}$)で示されるマグネシウムアミドを報告した(Hauser bases)⁵²。また、 $(R_2N)_2Mg$ で示されるマグネシウムビスアミドも開発されている。最も単純な構造のマグネシウムビスアミドである $(Me_2N)_2Mg$ は、強固な会合構造(Mg_2N_2)をとることが知られており、塩基として作用することが困難である⁵³。これに対し、アミド部分の立体構造をかさ高くすることで、会合を防ぎ、単量体もしくは二量体構造にすることで、高い塩基性が発現する⁵⁴。

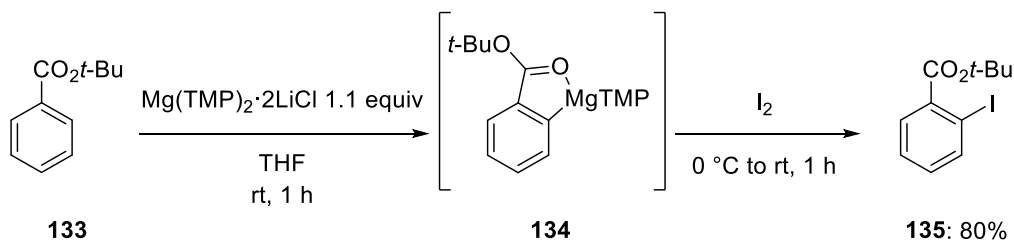
かさ高いアミド構造を有するマグネシウムビスアミドは 1989 年に Eaton らによって開発された⁵⁵。彼らは、マグネシウムビス(2,2,6,6-テトラメチルピペリジド) : $Mg(TMP)_2$ を用いて、芳香族エステルのオルトメタル化を達成した。すなわち、安息香酸メチル(**128**)に対し THF 中、 $Mg(TMP)_2$ を作用させると、オルト位選択的に脱プロトンが進行し、アリールマグネシウム種 **131** が生成する。その後、 CO_2 およびジアゾメタンを作用させ、フタル酸ジメチル(**132**)へと高収率で導いている(Scheme 2-1-4)。



Scheme 2-1-4

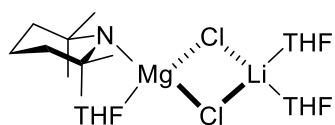
この例では、有機リチウム反応剤がエステルに対して求核的に反応する問題点を、マグネシウムアミドを用いることで解決したといえる。しかし、この $\text{Mg}(\text{TMP})_2$ を用いる反応では、塩基を過剰量(2~12 当量)用いる必要があるとともに、塩基自体の会合によって、有機溶媒への溶解性の低さが課題として残されていた。そのため、さまざまな反応に適用するために、有機溶媒に可溶なマグネシウムアミドの開発が望まれていた。

2007 年に Knochel らは、塩化リチウムを共存させるとマグネシウムビスアミドの溶解性が向上し、小過剰量の $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ で安息香酸エステル **133** のオルト位脱プロトン化が円滑に進行することを見出した(Scheme 2-1-5) ⁵⁶。塩化リチウムによる溶解性の向上は、元々のマグネシウムアミド同士の会合がほどかれ、マグネシウムとリチウムの間を 2 つの塩素原子が橋掛けをした構造をとることで、マグネシウムアミドが単量体として存在できるからである。



Scheme 2-1-5

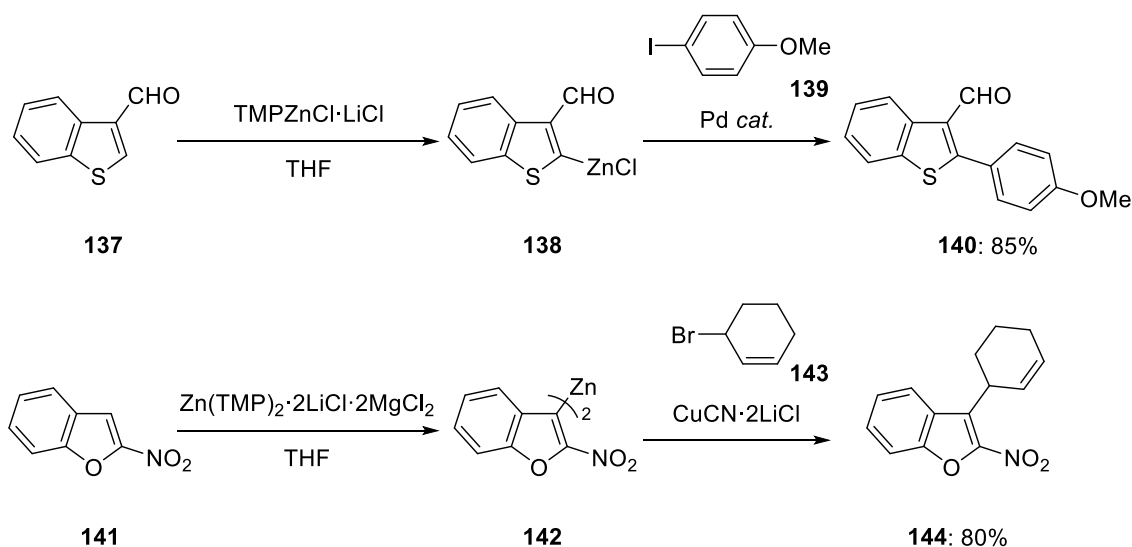
類似の TMP 構造を一つ有する, $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (Knochel-Hauser base: **136**) ⁵⁷は, Mulvey らによる結晶構造解析により、前述した構造をとっていることが確認されている(Fig. 2-1-1) ⁵⁸。



TMPMgCl·LiCl: **136**
(Knochel-Hauser base)

Fig. 2-1-1

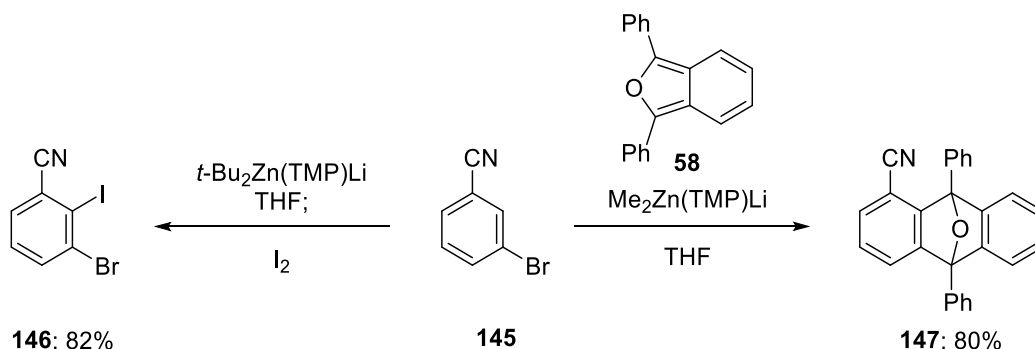
また、マグネシウムよりもさらに反応性が温和な亜鉛アミドも開発されている。Knochel らは、亜鉛アミドのうち TMP 基を一つ有する $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ ⁵⁹ および、類似の $\text{Zn}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl} \cdot 2\text{MgCl}_2$ ⁶⁰ を開発し、より化学選択的なメタル化を達成した (Scheme 2-1-6)。すなわち、マグネシウムアミドでは不可能であった、ニトロ基やホルミル基を有する芳香族化合物 **137**, **141** を基質として用いても、これらの官能基を損なわずに、アリール亜鉛種 **138**, **142** への変換が可能である。



Scheme 2-1-6

また、アート錯体型の金属アミドも広く研究が進んでおり、根東、内山ら、Mulvey らはそれぞれ、金属として亜鉛を用いたりチウムジアルキル TMP ジンケート

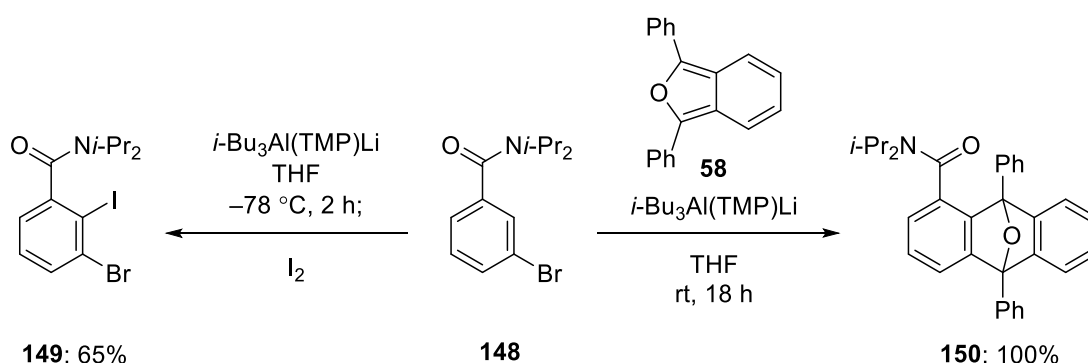
($R_2Zn(TMP)Li$)を開発した⁶¹。アート錯体型の塩基を用いると、生じる有機亜鉛種の亜鉛原子上にアルキル基を持つために反応性が劇的に向上し、亜鉛アミドが有する化学選択性を保ちつつ、求電子剤による官能基化が可能である。このアルキル基が反応におよぼす影響として、3-シアノブロモベンゼン(**145**)に対し塩基を用いる例を挙げる(Scheme 2-1-7)。この際、2位での脱プロトンにより生成したアリール亜鉛種は、立体が小さいメチル基が配位子である $Me_2Zn(TMP)Li$ を用いた場合、ブロモ基が β -脱離を起こしアラインが発生し、**58** との付加体 **147** を与える。これに対し、立体的にかさ高い *t*-ブチル基が配位子である $t-Bu_2Zn(TMP)Li$ を用いた場合では、 β -脱離は起こらず、そのまま2位に求電子剤が導入できる。根東、内山らはこれらの手法を相補的に利用することで、さまざまな置換様式を持つベンゼン誘導体の合成を達成している。



Scheme 2-1-7

金属としてアルミニウムを用いた塩基は主に、アミド構造を3つ有するトリスアミドと、アート型塩基であるアルミナート型塩基が報告されている。Knochelらは、2009年に塩化アルミニウムとリチウム(2,2,6,6-テトラメチルピペリジド)から $Al(TMP)_3 \cdot 3LiCl$ が調製できることを報告した⁶²。また、内山らは2004年にリチウムトリイソブチル TMP アルミナート($i-Bu_3Al(TMP)Li$)を開発し、ジンケートと同様、芳香族の脱プロトンに用いている⁶³。その際、ジンケートでは配位子であるアルキル基のかさ高さで反応を制御

していたのに対し、 $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ を用いた場合では反応温度によって β -脱離の制御に成功している (Scheme 2-1-8)。すなわち、 N,N -ジイソプロピル-3-ブロモベンズアミド (**148**) に対し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ を作用させると、2 位でのメタル化が進行し、さまざまな求電子剤による官能基化が可能である。これに対し、室温で塩基を作用させた場合、ブロモ基の β -脱離も進行し、**58** との付加体 **150** を与える。



Scheme 2-1-8

以上の背景をふまえ、本研究では、系中で発生するアニオン種の反応性を下げるとともに、シクロアルキン中間体への副反応を抑制する目的で、従来の有機リチウムのような強塩基ではなく、より温和な有機マグネシウムや有機亜鉛、有機アルミニウム反応剤を金属アミド塩基として用い、脱プロトンのシクロアルキン中間体の発生をめざした。

以降の 2-2-1 では、基質の脱離基について検討した。なお、発生したシクロアルキン中間体は単離できないために、その発生効率は求アルキン反応剤である 1,3-ジフェニルイソベンゾフランとの [4+2] 付加環化反応で得られた付加体の収率をもとに判断した。

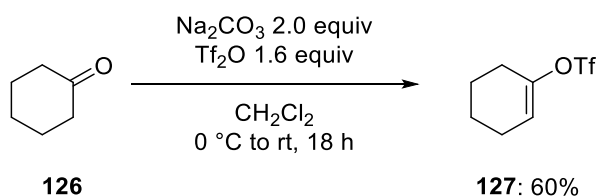
2-2-2 では、種々の金属アミドを用いて、シクロアルキン発生に最適な塩基を検討した。本検討では、数多くのマグネシウムアミドを試し、脱プロトンは進むが望まない副反応は進行しない、理想の立体的かさ高さを持つ塩基を見出すことをめざした。2-2-3 では、反応温度や試薬の当量の検討により、最適な反応条件を見出した。2-2-4 では、確立し

た最適条件下，ひずみの大きさが発効率におよぼす影響を調べるために，基質の員数を増やして同様の付加環化反応を試みた。2-2-5 では，官能基共存性や導入可能な置換基を示すことを目的として，本発効法の基質一般性を調べた。多様な官能基を有する基質を用いて反応を行い，温和なマグネシウムアミドの官能基共存性について議論した。2-2-6 では，本発効法の有用性を示すために，アリールアジドとの[3+2]付加環化反応を試みた。また，その他の求アルキン反応剤との反応も実施し，結果について考察した。

2-2. 結果と考察

2-2-1. シクロヘキシンの発生に脱離基の検討

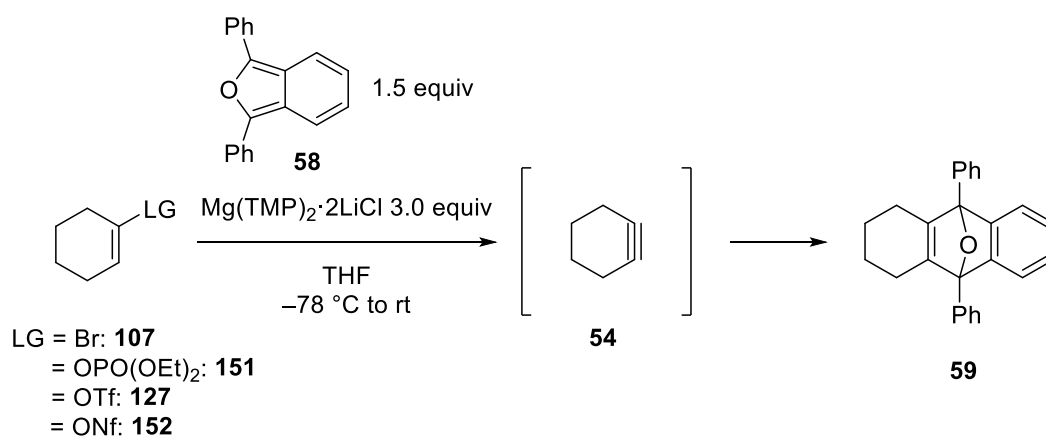
はじめに、シクロヘキシンの発生に最適な脱離基を検討した(Table 2-2-1-1)。なお、エノールトリフラート **127** は、シクロヘキサノン(**126**)に対しジクロロメタン中、炭酸ナトリウムとトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させることで、4 g スケールで合成できた(Scheme 2-2-1-1) ^{48a}。



Scheme 2-2-1-1

基質および 1.5 当量の 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)の THF 溶液に対し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で塩基を加えた後に、室温まで昇温し反応させた。まず、脱離基としてブロモ基を有する 1-ブロモシクロヘキセン(**107**) ^{48b}を用いた(entry 1)。しかし、室温では反応が進行しなかったため、加熱還流させたところ、目的の付加体 **59** を収率 28%で得た。また、リン酸エステル **151** ^{48c}を用いた場合も、**59** は低収率であった(entry 2)。収率の向上を目指し、エノールトリフラート **127** を同様の反応に付したところ、目的の付加体 **59** を 55%で単離した(entry 3)。さらに、エノールノナフレート **152** ^{48d}を用いた場合も、同程度の収率で **59** が得られた(entry 4)。以上の結果から、シクロヘキシンの発生に最適な脱離基はトリフラート基であると判断した。

Table 2-2-1-1



Entry	LG	Time (h)	Isolated yield of 59 (%)
1 ^a	Br	reflux, 22 h	28
2	OPO(OEt) ₂	2	13
3	OTf	8	55
4	ONf	8	45

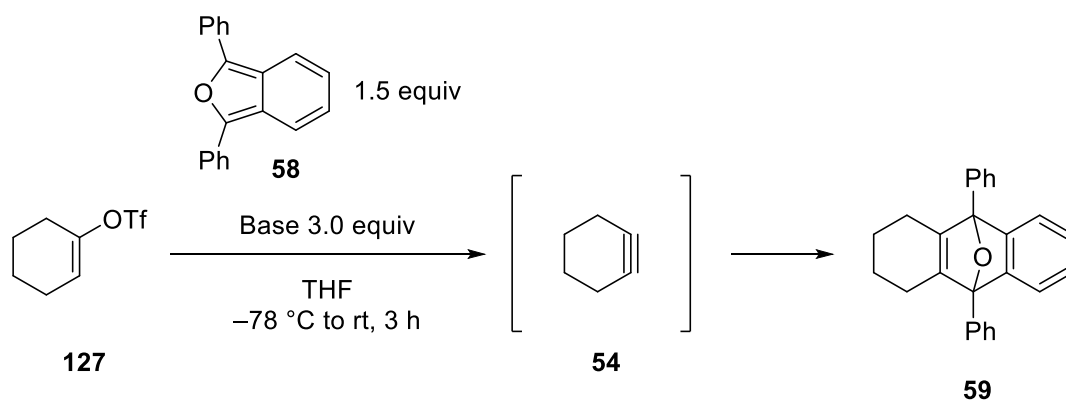
^a **58**: 2.0 equiv, Base: 4.7 equiv.

2-2-2. シクロヘキシンの発生に最適な塩基の検討

エノールトリフラート **127** に対し、種々の金属アミドを用いてシクロヘキシンの発生に最適な金属アミドを検討した。**127** および 1.5 当量の 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)の THF 溶液に対し、−78 °C で塩基を 3.0 当量加えた後に、室温まで昇温し反応させた。まず、従来法で用いられてきたフェニルリチウムやかさ高いリチウムアミドを用いて検討した(Table 2-2-2-1)。はじめに、Wittig や Roberts らに報告を参考に、フェニルリチウムを用いた(entry 1)。しかし、エノールトリフラート **127** は消失したものの、目的の付加体 **59** は得られず、シクロヘキサノン(**126**)を含む複雑な混合物を得た。**126** が生成した結果は、高い求核性を有するフェニルリチウムが、**127** のトリフラート基の硫黄原子に対して、求核攻撃したことを示唆している。そこで、よりかさ高い塩基として、

リチウムジイソプロピルアミド(LDA) ^{49a} およびリチウム(2,2,6,6-テトラメチルピペリジド)(LiTMP) ^{49c} を用いて、同様に検討した(entries 2 and 3)。しかし、いずれの場合もエノールトリフラート **127** が消失したにもかかわらず、目的の付加体 **59** は低収率であった。以上の結果から、エノールトリフラートに対し、反応性が高いフェニルリチウムやリチウムアミドを用いると、トリフラート基の硫黄原子および発生したシクロヘキシンに対する求核攻撃が進行し、シクロヘキシンの発生と捕捉が困難であることを実際に確かめることができた。

Table 2-2-2-1



Entry	Base	Recovery of starting triflate 127 (%)	Yield of 59 (%)
1	PhLi	— ^a	— ^{a,c}
2	LDA	— ^a	18 ^b
3	LiTMP	— ^a	14 ^b

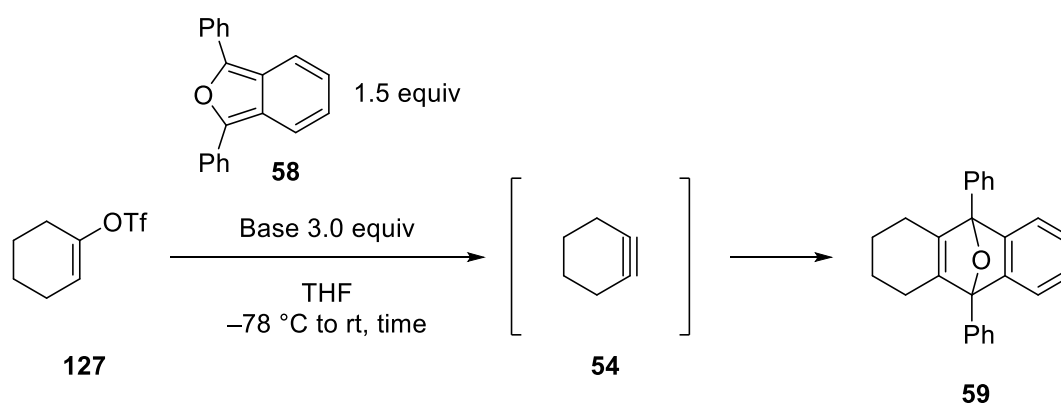
^a Not observed in the crude ¹H NMR spectra.

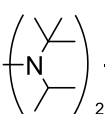
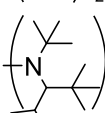
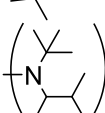
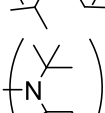
^b The yields were determined by ¹H NMR spectra of the crude material with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^c Cyclohexanone was observed.

次に、マグネシウムアミドを用いて塩基の最適化を行った。有機リチウム反応剤を用いた際と同様に、エノールトリフラート **127** に対し、マグネシウムアミドを作用させた (Table 2-2-2-2)。はじめに、Knochel らにより報告されている Knochel-Hauser 塩基 ($\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$) を用いた (entry 1)。しかし、目的の付加体 **59** は得られずエノールトリフラート **127** を 84% 回収した。この結果から、Knochel-Hauser 塩基では塩基性が十分ではないと判断し、次に、より塩基性の高いマグネシウムビスアミドとして、すでに徳山らによりベンザインの発生に有用であることが報告⁶⁴されている、塩化リチウムを含む $\text{Mg}(\text{NR}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いた。まず、LDA より調製した $\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ ⁶⁵ を用いたところ、付加体 **59** の収率が 38% に向上した (entry 2)。さらに、アミド部分の立体構造の影響を調べたところ、低収率ながら **59** が得られた (entries 3-5)。なお、 $\text{Mg}(\text{Nt-Amt-Bu})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いた場合では、付加体 **59** は全く得られなかった (entry 6)。これは、窒素原子に隣接する炭素がともに四置換であるために立体的にかさ高く、塩基がエノールトリフラートへ接近できなかったことが原因だと考えられる。また、鎖状ではなく環状のピペリジン由来のマグネシウムビスアミド⁶⁶を用いた際には、中程度まで収率が向上し、マグネシウムビス(2,2,6,6-テトラメチルピペリジド): $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ ⁵⁶ が最適であることがわかった (entries 7 and 8)。以上の検討から、シクロヘキシン発生における最適なマグネシウム塩基は $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ であることを見出した。

Table 2-2-2-2



Entry	Base	Time (h)	Recovery of starting triflate 127 (%)	Yield of 59 (%)
1	TMPMgCl·LiCl	3	84 ^b	— ^a
2	Mg(Ni-Pr ₂) ₂ ·2LiCl	3	— ^a	38 ^b
3	Mg() ₂ ·2LiCl	3	— ^a	24 ^b
4	Mg() ₂ ·2LiCl	5	— ^a	28 ^c
5	Mg() ₂ ·2LiCl	4	trace	17 ^b
6	Mg() ₂ ·2LiCl	4	91 ^b	— ^a
7	Mg(DMP) ₂ ·2LiCl	4	— ^a	51 ^b
8	Mg(TMP) ₂ ·2LiCl	2	— ^a	55 ^c

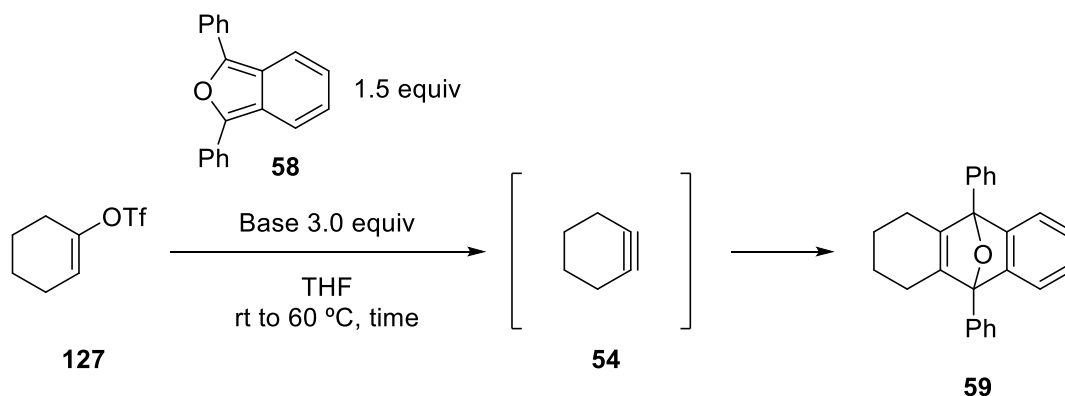
^a Not observed in the crude ¹H NMR spectra.

^b The yields were determined by crude ¹H NMR spectra with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^c Isolated yield.

また、マグネシウムアミドよりさらに温和な亜鉛アミドやアルミニウムアミドを用いても、シクロヘキシン(**54**)が発生可能か検討した(Table 2-2-2-3)。まず、亜鉛アミドとして $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ ⁵⁹ や、ビスアミド $\text{Zn(TMP)}_2 \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ ⁶⁰ を用いて検討したが、塩基性が足りずエノールトリフラート **127** を回収した(entries 9 and 10)。そこで次に、より塩基性を向上させる目的で、亜鉛のアート型塩基として内山らが開発した、 $\text{Et}_2\text{Zn(TMP)Li}$ ⁶¹ を用いたところ、60℃まで昇温する必要はあったが、目的のシクロヘキシン(**54**)との付加体 **59** を NMR 収率 6% で観測した(entry 11)。また同様に、内山らによってベンザインの発生が報告されている、アルミニウムのアート型塩基である、 $\text{Et}_3\text{Al(TMP)Li}$ ⁶³ を用いたところ、**59** を単離収率 32% で得た(entry 12)。最終的に、アルミニウム上の配位子をイソブチル基に変えた、 $i\text{-Bu}_3\text{Al(TMP)Li}$ ⁶³ を用いた際に、マグネシウムビスアミドに匹敵する収率で、**59** を単離した(entry 13)。

Table 2-2-2-3



Entry	Base	Time (h)	Recovery of starting triflate 127 (%)	Yield of 59 (%)
9	$\text{Zn(TMP)}_2 \cdot 2\text{LiCl} \cdot 2\text{MgCl}_2$	17	84 ^b	— ^a
10	$\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$	16	90 ^b	— ^a
11	$\text{Et}_2\text{Zn(TMP)Li}$	3	— ^a	6 ^b
12	$\text{Et}_3\text{Al(TMP)Li}$	3	40 ^b	32 ^c
13	$i\text{-Bu}_3\text{Al(TMP)Li}$	3	— ^a	48 ^c

^a Not observed in the crude ¹H NMR spectra.

^b The yields were determined by crude ¹H NMR spectra with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

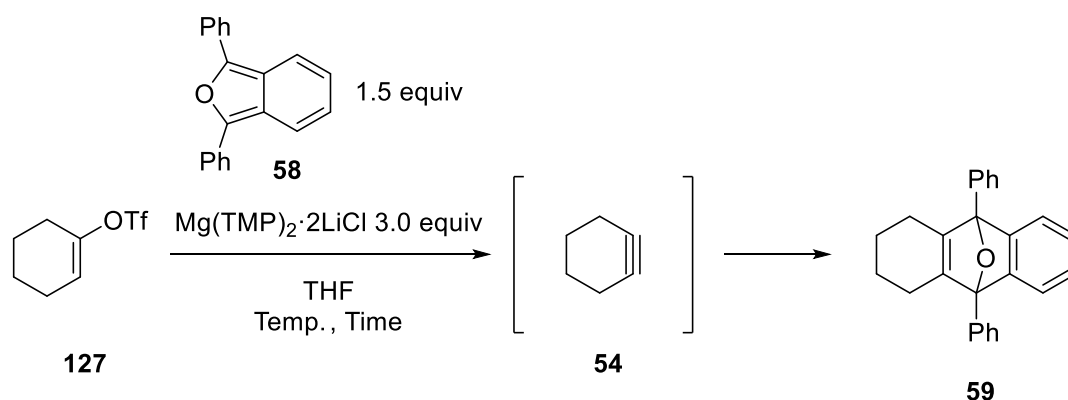
^c Isolated yield.

2-2-3. 反応条件の検討

次に、エノールトリフラート **127** に対し、 $\text{Mg(TMP)}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いて本反応における最適な温度を検討した(Table 2-2-3-1)。まず、**127** および 1.5 当量の 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)の THF 溶液に対し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で塩基を加え、その後、室温まで昇温させた(entry 1)。その結果、目的の付加体 **59** を収率 55%で得た。また、塩基滴下時の温度を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ から -40 、 -20 、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 、室温へと変え、それぞれ反応させたところ、シクロヘキシン(**54**)は発生したものの **59** の収率は低下した(entries 2-5)。なお、この際いずれの反

応においても原料のエノールトリフラート **127** は粗精製物の ^1H NMR より、痕跡量しか残存していないことを確認した。温度が低いほど収率が低下した原因として、中間体の発生に加え、**58** との[4+2]付加環化反応の速度が遅くなることで、発生したシクロヘキシン(**54**)が、脱プロトンにより生成した有機マグネシウム種により捕捉されたからだと考えられる。また、加熱還流下反応を行うと、収率は向上したが、室温での結果にはおよばなかった(entry 6)。以上の結果から、本反応では $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で塩基を滴下し、その後室温まで昇温させる条件を最適条件とした。

Table 2-2-3-1

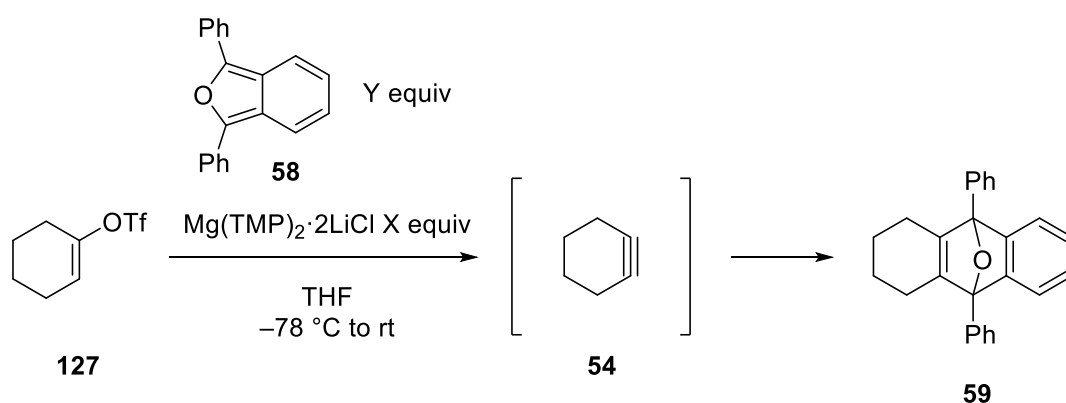


Entry	Temp.	Time (h)	Isolated yield of 59 (%)
1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ to rt	2	55
2	$-40\text{ }^\circ\text{C}$	5	8
3	$-20\text{ }^\circ\text{C}$	5	19
4	$0\text{ }^\circ\text{C}$	5	31
5	rt	6	45
6	reflux	4	42

次に、イソベンゾフラン **58** および、塩基の当量が付加体の収率におよぼす影響につ

いて調べた(Table 2-2-3-2)。まず、**127** および 1.5 当量の 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)の THF 溶液に対し、3.0 当量の $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を作用させたところ、収率 55% で **59** を得た(entry 1)。次に、塩基の当量を 2.0 当量に減らしたところ、**59** は生成したが、原料のエノールトリフラートが消失しなかった(entry 2)。また、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)の当量を 1.1 当量および 5.0 当量用いて同じ反応を行った結果、**58** の当量は付加体の収率にほぼ影響を与えないことがわかった(entries 3 and 4)。なお、**58** の当量を 3.0 当量と増やしたまま、塩基を 1.2 当量用いた場合も、原料のエノールトリフラート **127** は完全に消失しなかった(entry 5)。

Table 2-2-3-2



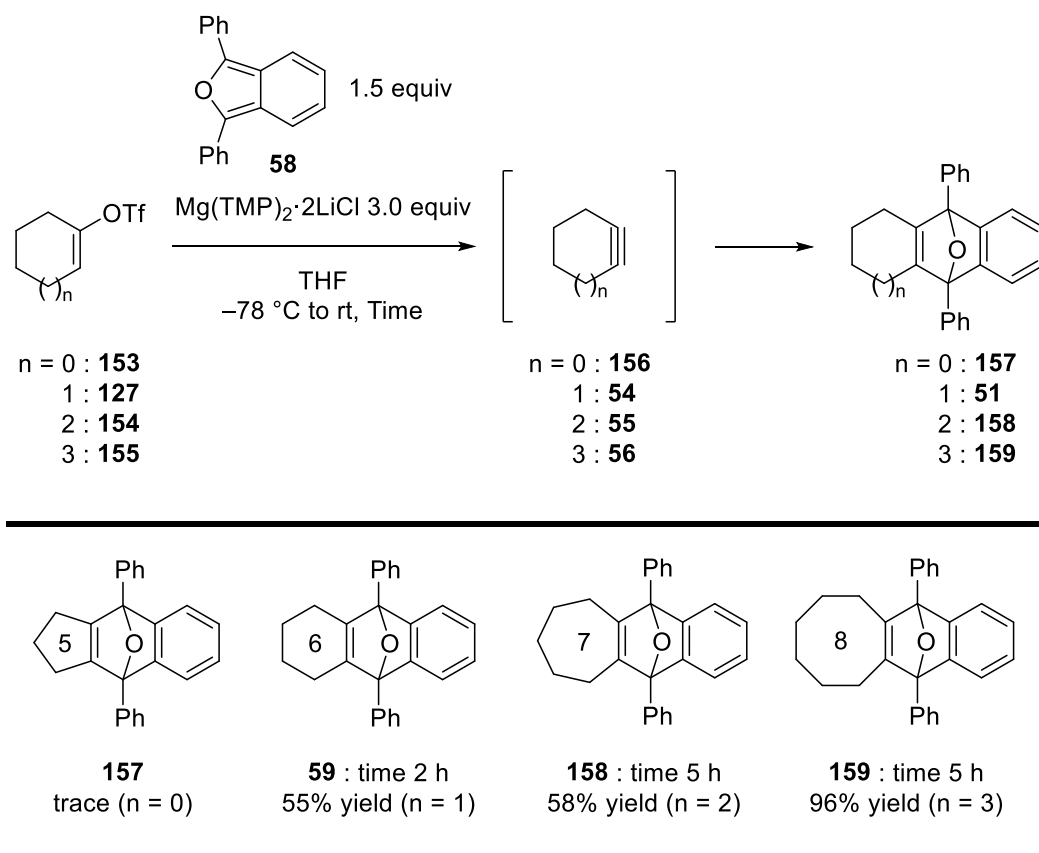
Entry	X equiv	Y equiv	Recovery of starting triflate 127 (%)	Yield of 59 (%)
1	3.0	1.5	— ^a	55
2	2.0	1.5	31 ^b	45 ^b
3	3.0	1.1	— ^a	49
4	3.0	5.0	— ^a	43 ^b
5	1.2	3.0	27 ^b	33 ^b

^a Not observed in the crude ^1H NMR spectra.

^b The yields were determined by crude ^1H NMR spectra with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

2-2-4. エノールトリフラートの員数の検討

確立した最適条件下, 基質のエノールトリフラートの員数が本発生法におよぼす影響について調べた。塩基の検討において, シクロヘキシン(**54**)とイソベンゾフラン **58** との反応では, 目的の付加体 **59** を 55%で得た。これに対し, 7 員環および 8 員環のエノールトリフラート **154**, **155** についても同様に反応させた(Scheme 2-2-4-1)。その結果, エノールトリフラートの員数が増えるにつれて収率は向上し, 特にシクロオクチンとの反応では, 付加体 **159** を 96%で得た。この結果は, シクロヘキシン(**54**)と比較して, 中間体のシクロヘプチン(**55**)とシクロオクチン(**56**)がより安定となり, 反応系中の求核種との望まない副反応が抑制され, 付加環化反応への選択性が相対的に向上したからであると考えられる。なお, 5 員環のシクロペンチン(**156**)の捕捉も試みたが, 目的の付加体 **157** は痕跡量しか得られなかった。



Scheme 2-2-4-1

2-2-5. 基質一般性の検討

次に確立した最適条件下、本発生法の基質一般性を検討した。種々の置換基を有するエノールトリフラート **160a-160f** に対し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を 3.0 当量加えた後に、室温まで昇温し、あらかじめ反応系中に共存させたイソベンゾフラン **58** と反応を行った(Table 2-2-5-1)。まず、4 位にエチル基を有するエノールトリフラート **160a** を同様の反応条件に付したところ、目的の付加体 **161a** を 62% で得た。エチル基を導入したことにより、無置換のエノールトリフラート **127** を用いたときと比べ、収率の向上がみられた。次に、脱離するトリフラート基の隣接位に置換基の導入を行った。ベンジル基を導入した 1 置換の **160b** を用いた場合、収率 65% で付加体 **161b** を得た。また、メチル基を 2 つ導入した 2 置換の **160c** を用いると、75% まで付加体 **161c** の収率が向上した。この理由として、発生後のシクロヘキシンに対する望まない求核付加反応が、置換基の立体障害により抑えられたためだと考えられる。また、さらにスピロ環を導入すると、付加体 **161d** を 81% で得た。本発生法ではテトラロン由来の芳香環が縮環したシクロヘキシンも効率よく発生し、付加体 **161e** を収率 91% で得た。さらに、入手容易な β -ケトエステルからエノールトリフラート **160f** を合成し、 $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を作用させることで、エステルを有するシクロヘキシンを 2 段階で発生させることができた。この結果から、従来のリチウム塩基を用いる方法と比べて、マグネシウムビスアミドを用いる本手法の官能基共存性の向上が確認できた。

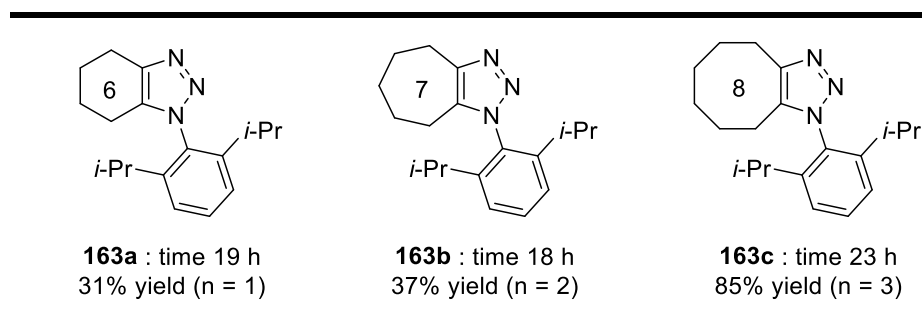
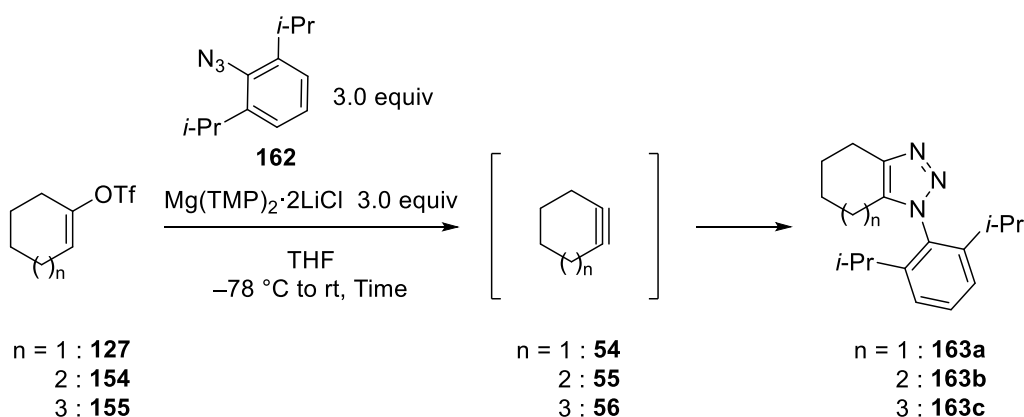
Table 2-2-5-1

Enol triflate	Cycloadduct	Yield
 160a	 161a	62% (dr = 1:1)
 160b	 161b	65% (dr = 9:4)
 160c	 161c	75%
 160d	 161d	81%
 160e	 161e	91%
 160f	 161f	60% (dr = 3:2)

2-2-6. その他の付加環化反応の検討

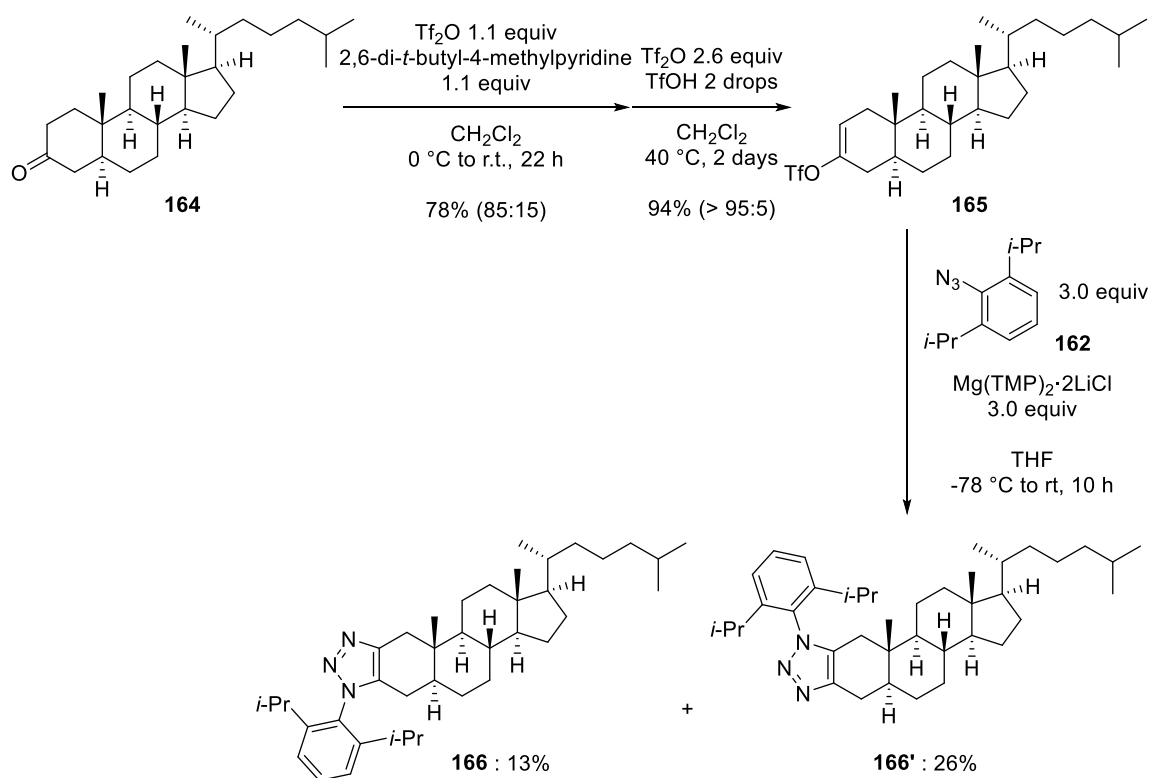
確立した最適条件下，本発法に適用可能な付加環化反応を検討した。6-8員環のエノールトリフラートに対し， $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を 3.0 当量加えた後に，室温まで昇温し，あらかじめ系中に共存させた 2,6-ジイソプロピルフェニルアジド(**162**)⁶⁷との[3+2]付加環化反応を試みた(Scheme 2-2-6-1)。まず，6員環エノールトリフラート **127** に対し，**162** を 3.0 当量作用させたところ，目的のトリアゾール **163a** を収率 31%で得た。また，員数を増やし7および8員環のエノールトリフラート **154**, **155** を，同様の条

件に付したところ、対応するトリアゾール **163b** および **163c** をそれぞれ収率 37%, 85% で得た。これらの結果から、アジドとの[3+2]付加環化反応においても、員数の増大にと
もない、付加体の収率が向上することがわかった。



Scheme 2-2-6-1

次に、本発生法の合成的有用性の拡大を目的に、ステロイド骨格を有するケトン **164** からエノールトリフラート **165** を合成⁶⁸し、シクロヘキシンを発生させた(Scheme 2-2-6-2)。アリールアジド **162** との[3+2]付加環化反応を行ったところ、目的のトリアゾール付加体 **166**, **166'**を原料のケトン **164** から 2 段階収率 28%で得た。この結果から、本発生法が複雑な骨格を有する基質においても適用可能であることを示せた。



(28% over 2 steps from ketone)

Scheme 2-2-6-2

なお、得られたトリアゾール **166** の位置異性体の構造は、単純なシクロヘキシン(**54**)とアリールアジド **162** とのトリアゾール **163a** の ^1H NMR の結果を用いて、帰納的に決定した。すなわち、**163a** の ^1H NMR において、2 種類あるアリル位のプロトンは、それぞれ 2.87 ppm と 2.32 ppm にピークが観測された。そして、COSY および NOE 測定により、イソプロピル基に近いプロトンは、2.32 ppm であると判断した(Fig. 2-2-6-1)。これはアリール基の遮蔽効果によって、ピークが高磁場シフトしたと考えられる。

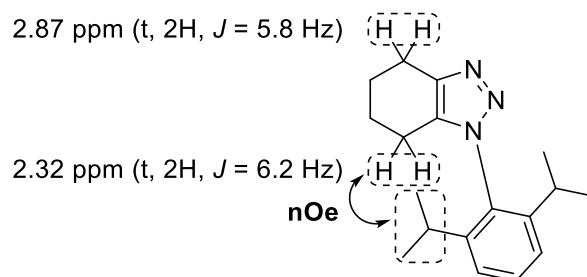


Fig. 2-2-6-1

この知見をふまえ、**166**と**166'**でも、COSY, HMQC および HMBC 測定により、イソプロピル基と遠隔位にあるアリル位のプロトンが、**166**では、2.96 ppm と 2.41 ppm のダブルレットのシグナルであることを決定した。これらは $J = 15.6$ Hz でジェミナルカップリングしていた。これに対し、**166'**では、2.85 ppm と 2.44 ppm にイソプロピル基と遠い位置にあるプロトンを観測したが、これらはダブルダブルレット(2.85 ppm (dd, 1H, $J = 16.0$, 4.6 Hz), 2.44 ppm (dd, 1H, $J = 16.0$, 12.0 Hz))でカップリングしていた。これは、アリルプロトン同士のジェミナルカップリングだけでなく、隣接位のメチンプロトンとも、ビシナルカップリングしていることを示唆している。以上より、イソプロピル基と遠隔位にある方のアリルプロトンが、ダブルレットでカップリングしている化合物を**166**、ダブルダブルレットでカップリングしている化合物を**166'**であると決定した(Fig. 2-2-6-2)。

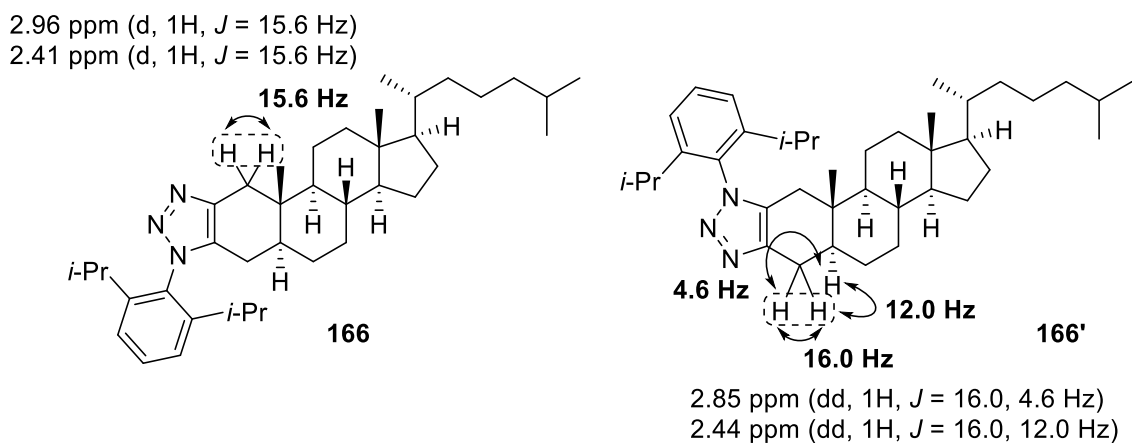
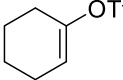
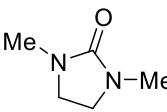
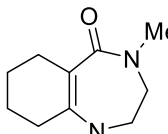
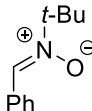
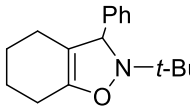
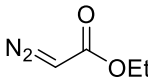
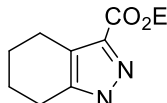
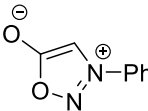
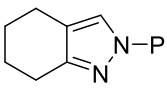


Fig. 2-2-6-2

次に、この発生活において、異なる求アルキン体(ynophile)との反応を検討した(Table 2-2-6-1)。その結果、既にシクロヘキシンの反応が報告されている 1,3-ジメチルイミダゾリジノン(**167**)^{21e} やニトロシ **169**^{21e} を用いたところ、どちらの反応においても、エノールトリフラート **127** が消失したにもかかわらず、目的のラクタム **168** および、イソオキサゾリン **170** は得られなかった。それに対して、ジアゾ酢酸エチル(**171**)^{21e} やシドロン **173**^{21e} を用いた場合には、付加体 **172**, **174** は得られなかったが、**127** の大部分を回収した。この結果は、反応系中のマグネシウムビスアミドが塩基として作用する前に、ynophile と反応したことを示唆している。

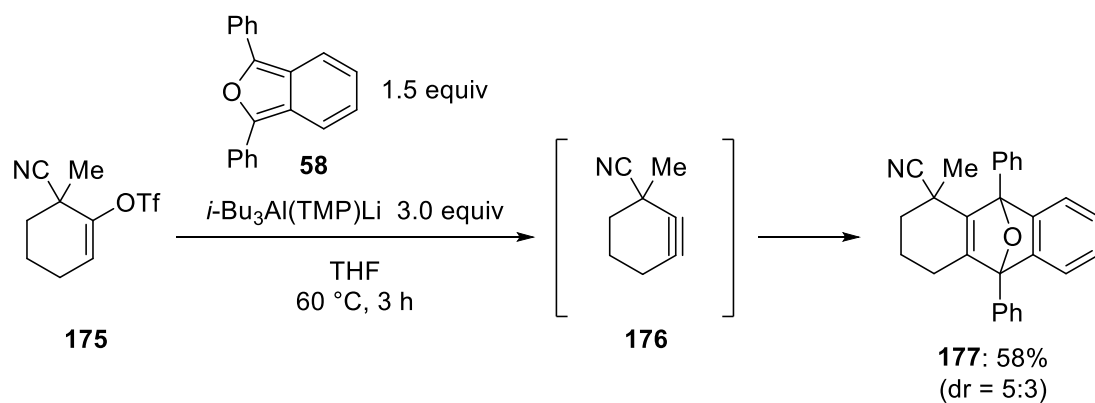
Table 2-2-6-1

 127 ynophile 3.0 equiv Mg(TMP)₂·2LiCl 3.0 equiv THF -78 °C to rt  54 Cycloadduct					
Ynophile	Cycloadduct	Yield (%)	Ynophile	Cycloadduct	Yield (%)
 167  168 —^a					
 169  170 —^a					
 171  172 —^b					
 173  174 —^b					

^a Not observed. (No recovery of starting triflate)

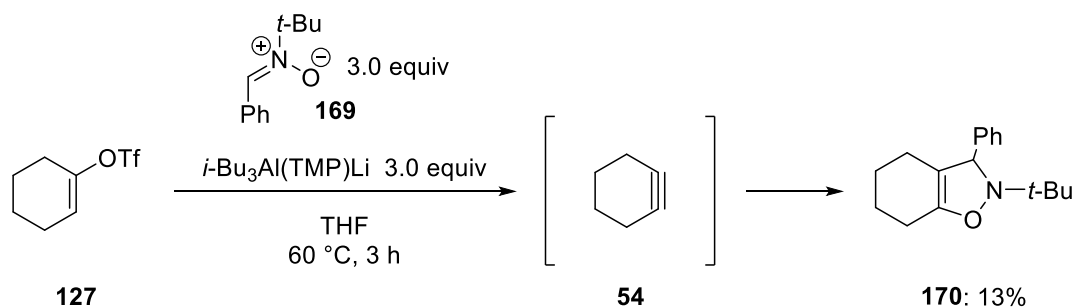
^b Not observed. (Recovery of starting triflate)

また、マグネシウムビスアミドよりも温和な塩基としてアルミニウムのアート錯体型塩基である、 $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ ⁶³ を用いたところ、官能基共存性および *ynophile* の適用範囲に多少の改善が見られた。すなわち、シアノ基を有するエノールトリフラート **175** に対し、イソベンゾフラン **58** 存在下、60 °Cで $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ を作用させたところ、シクロヘキシン **176** が発生し、目的の付加体 **177** を 58%で得た(Scheme 2-2-6-3)。アルミニウムアミドを用いることで、シアノ基を有するシクロアルキンも発生が可能となった。



Scheme 2-2-6-3

また、ニトロソ **169** との[3+2]付加環化反応においても、マグネシウムビスアミドとの違いがみられた。すなわち、 $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ を用いたところ、目的のイソオキサゾリン **170** を収率 13%で得た(Scheme 2-2-6-4)。



Scheme 2-2-6-4

2-3. 結言

本章では、マグネシウムビスアミドおよび亜鉛アミド、アルミニウムアミドを用いるシクロアルキン中間体の新規発生法を開発した。従来シクロアルキン中間体の合成的応用を妨げていた、煩雑な基質合成という課題を、1段階で合成可能なエノールトリフラートを基質として用いて解決するとともに、従来の有機リチウム反応剤より温和な塩基を用いることで、活性種の効率的な発生を実現した。また、アジドとの付加環化反応により、トリアゾール骨格も合成できることを示すとともに、ステロイド骨格を有する基質に対しても本法が適用可能であることを見出した。本発生法により、ケトンから2段階で発生が可能となったシクロアルキンを用いることで、従来のベンザインでは困難な sp^3 炭素骨格の導入を簡便に行うことができる。これは新たな医薬品や機能性分子の創製および誘導化につながり、今後あらゆる分野において、シクロアルキンが構造の多様化における有用なツールになることを確信している。

2-4. 実験項

General

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F₂₅₄ aluminum sheets precoated with a 0.25 mm thickness of silica gel. Optical rotations were measured on a HORIBA SEPA-300 polarimeter. Melting points (m.p.) were measured on a Yanaco MP-J3 and are uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Alpha with an ATR attachment (Ge) and are reported in wave numbers (cm⁻¹). ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz), and ¹⁹F NMR (376 MHz) spectra were measured on a JEOL ECZ400 spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CHCl₃: δ 7.26 ppm) and coupling constants are in Hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and br = broad. Chemical shifts for ¹³C NMR are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: δ 77.16 ppm). Chemical shifts for ¹⁹F NMR are reported in ppm from CCl₃F where C₆F₆ (δ -164.9 ppm) was used as the internal standard. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a JEOL JMS-T100LP AccuTOF LC-Plus (ESI) with a JEOL MS-5414DART attachment or a JEOL JMS-T200GCV AccuTOF GCx (DEI: desorption EI). Elemental analyses were performed on an Exeter Analytical, Inc. elemental analyzer CE-440.

Materials

Unless otherwise stated, all reactions were conducted in flame-dried glassware under an inert atmosphere of argon. All work-up and purification procedures were carried out with reagent solvents in air. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Flash column chromatography was performed on Wakogel® C-

300 (45–75 μm , Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Recycling preparative SEC-HPLC was performed with LC-9201 (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) equipped with preparative SEC column (JAI-GEL-2H). Anhydrous THF was purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Preparation of $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$.^{55a, 64a}

A 500-mL two-necked flat-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with three-way stopcock was charged with Mg turning (541 mg, 22.2 mmol). The flask was evacuated under heating then backfilled with argon. After THF (50 mL) was added to the flask, 1,2-dichloroethane (1.58 mL, 20 mmol) was added dropwise at room temperature. The resulting suspension was stirred for 2 h (highly exothermic). An another 500-mL two-necked flat-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with three-way stopcock was charged with 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (6.75 mL, 40 mmol) and THF (24 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. To the solution was added *n*-BuLi (1.63 M in *n*-hexane, 24.5 mL, 40 mmol) dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting solution was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 30 min. The resulting pale yellow solution was transferred to the MgCl_2 -THF solution via cannula, and the reaction mixture was stirred for an additional 2 h to afford a pale yellow solution of $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$, which was titrated by Knochel's method.^{56a}

Preparation of $\text{Zn}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$.^{60a}

A flame-dried 100-mL two-necked Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with three-way stopcock was charged with *i*-PrMgCl·LiCl (1.3 M in THF solution, 10 mL, 13 mmol). Then, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine

(2.32 mL, 13.7 mmol) was added dropwise to the solution at room temperature. After THF (50 mL) was added to the flask, to the reaction mixture was added 1,2-dichloroethane (1.58 mL, 20.0 mmol) dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 23 h to give $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ solution. Another 50-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, was charged with zinc chloride (0.732 g, 5.37 mmol). The flask was flame-dried and backfilled with argon. To the anhydrous zinc chloride was charged with the $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ solution *via* cannula and the reaction mixture was stirred at room temperature for 23 h to afford a brown solution of $\text{Zn}(\text{TMP})_2\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$, which was titrated by Knochel's method.^{56a}

Preparation of $\text{Et}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$.^{61f}

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum, were charged with 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.170 mL, 1.0 mmol) and THF (2.0 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and *n*-BuLi (1.55 M in *n*-hexane solution, 0.580 mL, 0.90 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, and to the mixture was added diethylzinc (1.12 M, hexane solution, 0.893 mL, 1.0 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h to give $\text{Et}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ solution, which was used directly to the THF solution of starting enol triflate and 1,3-diphenylisobenzofuran.

Preparation of *i*-Bu₃Al(TMP)Li.^{63b}

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar and a rubber septum, were added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.170 mL, 1.0 mmol) and THF (2.0 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and *n*-BuLi (1.55 M *n*-hexane solution, 0.580 mL, 0.90 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 min, and to the mixture was added

triisobutylaluminum (1.02 M, *n*-hexane solution, 0.980 mL, 1.0 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ stirred for 30 min to give a *i*-Bu₃Al(TMP)Li solution, which was used directly to the THF solution of starting enol triflate and 1,3-diphenylisobenzofuran.

Preparation of Et₃Al(TMP)Li.^{63b}

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar and a rubber septum, were added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.170 mL, 1.0 mmol) and THF (2.0 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *n*-BuLi (1.55 M *n*-hexane solution, 0.580 mL, 0.90 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min, and to the mixture was added triethylaluminum (0.96 M, *n*-hexane solution, 1.04 mL, 1.0 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min to give a Et₃Al(TMP)Li solution, which was used directly to the THF solution of starting enol triflate and 1,3-diphenylisobenzofuran.

Preparation of 1-bromocyclohex-1-ene (107).

To a 300-mL one-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, a rubber septum, were added triphenyl phosphite (4.6 mL, 17.5 mmol) and dichloromethane (47 mL). The resulting solution was cooled to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ and bromine (1.0 mL, 19 mmol), triethylamine (3.0 mL, 21 mmol), and cyclohexanone (1.67 mL, 16.1 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h and was refluxed for 2 h, at which time TLC (hexane) indicated complete consumption of the starting ketone. The reaction mixture was treated with 1 M aqueous hydrochloric acid. After partitioned, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium thiosulfate, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by

silica gel column chromatography (hexane) to afford the title compound (1.3 g, 8.1 mmol, 49%), whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.^{48b}

Preparation of cyclohex-1-en-1-yl diethyl phosphate (151).

A flame-dried 500-mL two-necked round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with a three-way stopcock was backfilled with argon. To the flask were added diisopropylamine (distilled, 5.1 mL, 36 mmol) and THF (100 mL). The resulting solution was cooled to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *n*-butyllithium (1.63 M in hexane, 22.1 mL, 36.0 mmol) was added dropwise. After the reaction mixture was stirred at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, the flask was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 10 min. The resulting LDA was cooled to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and to the LDA was added cyclohexanone (3.11 mL, 30.0 mmol) dropwise. After the solution was stirred for 45 min, diethyl chlorophosphite (5.20 mL, 36.0 mmol) was added at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and the aqueous was extracted once with dichloromethane. The combined organic extracts was dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/isopropyl acetate = 4:3) to afford the title compound (5.2 g, 22 mmol, 74%), whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.^{48c}

Preparation of cyclohex-1-en-1-yl nonafluorobuthanesulfonate (152).

A flame-dried 500 mL two-necked round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with a three-way stopcock was backfilled with argon. To the flask were added diisopropylamine (distilled, 2.95 mL, 21.0 mmol) and THF (200 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *n*-butyllithium (1.63 M in hexane, 12.9 mL,

21.0 mmol) was added dropwise. After the reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, the flask was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 10 min. The resulting LDA was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and to the LDA was added cyclohexanone (2.07 mL, 20.0 mmol) dropwise. After the solution was stirred for 1 h, nonafluorobutanesulfonyl fluoride (4.10 mL, 24 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at room temperature for 8 h. The reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride and the aqueous was extracted once with isopropyl acetate. The combined organic extracts was dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) on silica gel to afford the title compound (3.7 g, 9.7 mmol, 48%), whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.^{48d}

Preparation of Cyclic Enol Triflates.

General Procedure A.

Cyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (127).

A flame-dried two-necked 500-mL flat-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with cyclohexanone (**126**: 3.11 mL, 30.0 mmol) and anhydrous dichloromethane (200 mL). After the resulting solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, sodium carbonate (6.41 g, 60 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (7.88 mL, 48 mmol) were added subsequently, and the solution was warmed to room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the resulting mixture was poured into ice water. The mixture was partitioned between dichloromethane and water, and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the

corresponding enol triflate **127** (4.12 g, 17.9 mmol, 60%) as a colorless oil. R_f = 0.33 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2941, 1415, 1024, 1141, 1032, 881, 832, 610; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.78–5.73 (m, 1H), 2.34–2.28 (m, 2H), 2.22–2.14 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.63–1.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.5, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 118.6, 27.7, 24.0, 22.8, 21.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.2; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 230.0219 $[\text{M}]^+$; found, 230.0225.

Cyclohept-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (154).

The title compound was obtained as a colorless oil in 49% yield (2.01 g, 8.23 mmol) from cycloheptanone (2.00 mL, 16.9 mmol) according to the general procedure A. R_f = 0.19 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2934, 1415, 1203, 1141, 989, 868, 610; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.88 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 2.55–2.49 (m, 2H), 2.20–2.12 (m, 2H), 1.77–1.59 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.2, 123.2, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 33.3, 30.0, 26.4, 24.9, 24.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.1; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 244.0376 $[\text{M}]^+$; found, 244.0374.

(E)-Cyclooct-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (155).

The title compound was obtained as a colorless oil in 85% yield (2.16 g, 8.36 mmol) from cyclooctanone (1.24 g, 9.82 mmol) according to the general procedure A. R_f = 0.16 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2935, 1414, 1204, 1143, 935, 606; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.69 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 2.50–2.44 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 2H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.65–1.50 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.1, 120.7, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 29.7, 29.2, 27.3, 25.9, 25.6, 25.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.4; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 258.0532 $[\text{M}]^+$; found, 258.0526.

3,4-Dihydronaphthalen-1-yl trifluoromethanesulfonate (160e).

The title compound was obtained as a yellow oil in 77% yield (2.40 g, 8.64 mmol) from α -tetralone (1.50 mL, 11.2 mmol) according to the general procedure A. R_f = 0.49 (hexane/diethyl ether = 9:1); IR (ATR, cm^{-1}): 1418, 1209, 1141, 1011, 900, 763, 620, 600; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.32 (m, 1H), 7.30–7.23 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 1H), 6.02 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 2.87 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.51 (td, 2H, J = 8.0, 4.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.5, 136.4, 129.3, 128.8, 127.9, 127.0, 121.3, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 117.9, 26.9, 22.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -77.2; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 278.0219 $[\text{M}]^+$; found, 278.0216.

General Procedure B.

6,6-Dimethylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (160c).

A flame-dried two-necked 100-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with a three-way stopcock was charged with distilled diisopropylamine (0.69 mL, 4.8 mmol) and anhydrous THF (8.0 mL). After the resulting solution was cooled to -78°C , $n\text{-BuLi}$ (1.60 M, 3.0 mL, 4.8 mmol) was added to the flask. The mixture was then warmed to 0°C and stirred for 20 min. After the reaction mixture was re-cooled to -78°C , 2,2-dimethylcyclohexanone (0.55 mL, 4.0 mmol) was added dropwise to the flask. After stirring at -78°C for 1 h, N -phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (1.72 g, 4.8 mmol) in THF (5.0 mL) was added at -78°C and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction was quenched with water, and the mixture was partitioned between diethyl ether and water, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with 1 M aqueous sodium hydroxide (20 mL) followed by brine,

dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the corresponding enol triflate **160c** (0.564 g, 2.18 mmol, 55%) as a colorless oil. R_f = 0.29 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2941, 1411, 1205, 1143, 1020, 873, 617, 602; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.66 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.65–1.62 (m, 4H), 1.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0, 118.5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 317 Hz), 116.3, 39.2, 35.2, 26.4, 25.0, 18.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –78.0; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 258.0532 $[\text{M}]^+$; found, 258.0527.

4-Ethylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (160a).

The title compound was obtained as a colorless oil in 68% yield (2.56 g, 9.91 mmol) from 4-ethylcyclohexanone (2.00 mL, 14.5 mmol) according to the general procedure B with KHMDS (1 M in THF) instead of LDA. R_f = 0.32 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2926, 1416, 1205, 1143, 1053, 1025, 867, 614; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.72 (m, 1H), 2.45–2.22 (m, 3H), 1.92–1.76 (m, 2H), 1.54–1.28 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, J = 7.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.4, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 118.0, 34.1, 30.0, 28.4, 28.1, 27.4, 11.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.2; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 258.0532 $[\text{M}]^+$; found, 258.0526.

6-Benzylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (160b).

The title compound was obtained as a colorless oil in 92% yield (2.76 g, 8.60 mmol) from 2-benzylcyclohexanone (1.75 g, 9.29 mmol) according to the general procedure B. R_f = 0.17 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2939, 1415, 1207, 1142, 1026, 892, 869, 606; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33–7.27 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 5.83 (td, 1H, J = 4.0, 1.6 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 13.6, 3.4 Hz), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H, J = 13.6, 10.4 Hz), 2.21–

2.15 (m, 2H), 1.72–1.45 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.0, 139.1, 129.3, 128.6, 126.5, 119.7, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 318$ Hz), 39.5, 37.7, 27.3, 24.5, 18.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.2; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. For $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 320.0689 $[\text{M}]^+$; found, 320.0675.

Spiro[4.5]dec-6-en-6-yl trifluoromethanesulfonate (160d).

The title compound was obtained as a colorless oil in 75% yield (2.57 g, 9.04 mmol) from the corresponding ketone (1.84 g, 12.0 mmol) according to the general procedure B. $R_f = 0.29$ (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2947, 2872, 1410, 1206, 1143, 1016, 916, 871, 617; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.70 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.92–1.80 (m, 2H), 1.74–1.55 (m, 8H), 1.54–1.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 118.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 318$ Hz), 116.3, 45.9, 37.5, 36.8, 25.3, 24.7, 19.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –78.1; Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 46.47; H, 5.32. Found: C, 46.46; H, 5.27.

Ethyl 1-methyl-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)cyclohex-2-ene-1-carboxylate (160f).

The title compound was obtained as a colorless oil in 53% yield (0.536 g, 1.69 mmol) from the corresponding cyclohexanone (0.589 g, 3.20 mmol) according to the general procedure B. $R_f = 0.36$ (hexane/diethyl ether = 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2946, 1735, 1414, 1207, 1142, 1026, 957, 900, 770, 606; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.84 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 4.18 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.32–2.10 (m, 3H), 1.72–1.55 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.7, 149.6, 119.0, 118.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 317$ Hz), 61.7, 46.8, 36.0, 24.5, 22.2, 18.7, 14.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –78.3; HRMS (DART^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$, 317.0671 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 317.0664.

(+)-(5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl trifluoromethanesulfonate (165**).⁶⁸**

A flame-dried two-necked 100-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum and an inlet adapter with a three-way stopcock was charged with 5 α -cholestan-3-one (**164**: 0.776 g, 2.01 mmol) and anhydrous dichloromethane (6.7 mL). After the resulting solution was cooled to 0 °C, trifluoromethanesulfonic anhydride (0.37 mL, 2.2 mmol) and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (0.459 g, 2.24 mmol) were added to the solution, and the reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring at room temperature for 22 h, trifluoromethanesulfonic acid (one drop) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.2 mL) were added to isomerize the resulting enol triflate. Progress of the isomerization was monitored by ¹H NMR. Trifluoromethanesulfonic acid (1 drop) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.2 mL) were added four times every 24 h. After stirring at room temperature for 5 days, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in hexane (10 mL) and the resultant mixture was filtered through Celite. The filtrate was washed with 1 M aqueous hydrochloric acid (10 mL) followed by brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford enol triflate **151** (0.808 g, 1.56 mmol, 78%, 85:15) as a colorless solid.

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with a three-way stopcock was charged with enol triflate **165** (0.483 g, 0.931 mmol, 85:15) and anhydrous dichloromethane (4.5 mL). To the resulting solution were added trifluoromethanesulfonic acid (2 drops) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.40 mL, 2.44 mmol) at room temperature. After stirring at 40 °C for 2 days, the resulting mixture was

treated with water. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the corresponding enol triflate **165** (0.452 g, 0.871 mmol, 94%, 95:5) as a colorless solid. R_f = 0.30 (hexane); $[\alpha]_D^{27}$ = +48 (c 0.400, CHCl_3); M.p. 83–86 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2929, 2866, 1417, 1247, 1204, 1143, 1040, 901, 873, 615; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.67–5.62 (m, 1H), 2.22–2.05 (m, 3H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.92–1.76 (m, 2H), 1.72–1.64 (m, 1H), 1.62–0.62 (m, 22H), 0.90 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.864 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.860 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.79 (s, 3H), 0.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.8, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 117.3, 56.4, 53.5, 42.6, 42.3, 40.0, 39.7, 38.6, 36.3, 36.0, 35.6, 34.6, 32.2, 31.6, 28.4, 28.3, 28.2, 24.3, 24.0, 23.0, 22.7, 21.4, 18.8, 12.1, 11.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.2; HRMS (DEI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 518.3036 $[\text{M}]^+$; found, 518.3034.

6-Cyano-6-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (175).

The title compound was obtained as a colorless oil in 80% yield (317 mg, 1.18 mmol) from 1-methyl-2-oxocyclohexane-1-carbonitrile⁶⁹ (202.3 mg, 1.47 mmol) according to the general Procedure B with KHMDS (0.5 M in toluene) instead of LDA. R_f = 0.26 (hexane/diethyl ether = 9:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2950, 2901, 2310, 2240, 1676, 1417, 1249, 1210, 1138, 1050, 957, 886, 852, 759, 604; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.01 (dd, 1H, J = 5.0, 3.2 Hz), 2.41–2.21 (m, 3H), 1.92–1.72 (m, 3H), 1.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.2, 121.6, 120.8, 118.5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 330 Hz), 36.9, 36.2, 24.3, 23.5, 18.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.2; HRMS (DART^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 270.0412 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 270.0418.

Optimization of Amide Bases.

9,10-Diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (59).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **127** (116.0 mg, 0.504 mmol), 1,3-diphenylisobenzofuran (**58**) (203.8 mg, 0.754 mmol), and anhydrous THF (2.4 mL). To the mixture was added a base (1.51 mmol, 3.0 equiv) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) three times. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The yields of cycloadduct **51** were determined by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane (23.4 mg, 0.139 mmol) as an internal standard by comparing relative values of integration for the peaks observed at 7.00–6.94 ppm (2 protons) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.94 ppm.

[4+2] Cycloaddition with 1,3-Diphenylisobenzofuran (58).

9,10-Diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (59).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **127** (69.1 mg, 0.300 mmol), 1,3-diphenylisobenzofuran (**58**) (122.2 mg, 0.452 mmol), and anhydrous THF (1.7 mL). To the mixture was added $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.229 M, 3.95 mL, 0.90 mmol, 3.0 equiv) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) three times. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica

gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 5:1 to 1:1, gradient) to afford the title compound (57.4 mg, 0.164 mmol, 55%) as a pale greenish yellow solid. R_f = 0.49 (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 143–144 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2922, 1457, 1448, 1308, 999, 761, 744, 702, 656; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.71 (m, 4H), 7.54–7.48 (m, 4H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.00–6.94 (m, 2H), 2.33–2.20 (m, 2H), 2.11–1.99 (m, 2H), 1.65–1.53 (m, 2H), 1.50–1.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.9, 150.3, 135.5, 128.5, 127.8, 126.4, 124.7, 119.1, 92.4, 23.5, 22.5; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}$, 351.1749 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 351.1761.

5,11-Diphenyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-5,11-epoxycyclohepta[b]naphthalene (158).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow solid in 58% yield (103.9 mg, 0.285 mmol) from **154** (120.9 mg, 0.495 mmol) according to the general procedure (rt, 5 h). R_f = 0.51 (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 147–149 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2919, 1448, 1306, 1024, 1005, 762, 743, 703, 691; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78–7.74 (m, 4H), 7.53–7.48 (m, 4H), 7.44–7.36 (m, 4H), 7.04–6.98 (m, 2H), 2.54–2.44 (m, 2H), 2.00–1.89 (m, 2H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.49–1.36 (m, 2H), 1.33–1.19 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.6, 151.2, 135.7, 128.4, 128.0, 127.6, 124.7, 119.5, 93.4, 29.6, 28.1, 27.8; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}$, 365.1905 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 365.1911.

5,12-Diphenyl-5,6,7,8,9,10,11,12-octahydro-5,12-epoxycycloocta[b]naphthalene (159).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow solid in 96% yield (173.7 mg, 0.459 mmol) from **155** (122.8 mg, 0.475 mmol) according to the general procedure (rt, 3 h). R_f = 0.45 (hexane/ CH_2Cl = 1:1); M.p. 168–170 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2924, 2847, 1450, 1307, 995, 751, 741, 700, 669; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, 4H, J = 7.6 Hz), 7.53 (dd, 4H, J = 7.6, 7.6 Hz),

7.42 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.00–6.94 (m, 2H), 2.46–2.27 (m, 4H), 1.65–1.56 (m, 2H), 1.43–1.30 (m, 2H), 1.23–1.12 (m, 2H), 0.76–0.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.6, 150.3, 135.7, 128.5, 127.8, 126.7, 124.8, 119.5, 92.7, 28.3, 25.6, 24.7; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}$, 379.2062 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 379.2059.

2-Ethyl-9,10-diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (161a).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow amorphous in 62% yield (118.9 mg, 0.314 mmol) as a 1:1 mixture of diastereomers from **160a** (130.7 mg, 0.506 mmol) according to the general procedure (rt, 5 h). $R_f = 0.53$ (hexane/dichloromethane = 1:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2961, 2921, 1450, 1309, 1261, 1093, 1005, 803, 745, 702; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80–7.74 (m, 2H), 7.73–7.68 (m, 2H), 7.56–7.47 (m, 4H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.26–7.16 (m, 2H), 7.01–6.93 (m, 2H), 2.45–1.82 (m, 3.5H), 1.77–1.58 (m, 1.5H), 1.57–1.41 (m, 0.5H), 1.34–0.95 (m, 3.5H), 0.84 (t, 1.5H, $J = 7.2$ Hz), 0.84 (t, 1.5H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.5, 152.3, 151.6, 151.4, 151.3, 150.9, 149.7, 149.5, 135.63, 135.61, 135.57, 135.50, 128.6, 128.52, 128.48, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.0, 126.8, 126.4, 126.1, 124.7, 119.4, 119.3, 119.1, 119.0, 92.50, 92.47, 92.42, 92.3, 36.3, 35.2, 29.9, 29.5, 28.9, 28.6, 28.5, 28.1, 24.1, 23.0, 11.7, 11.6; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}$, 379.2062 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 379.2077.

1-Benzyl-9,10-diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (161b).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow amorphous in 65% yield (143.6 mg, 0.326 mmol) as a 9:4 mixture of diastereomers from **160b** (159.9 mg, 0.499 mmol) according to the general procedure (rt, 7 h). The diastereomers were separated by silica gel column chromatography.

Major diastereomer (colorless solid): $R_f = 0.36$ (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 205–

208 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 1494, 1452, 1306, 1006, 986, 746, 736, 706, 695; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00–7.94 (m, 2H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.61–7.54 (m, 2H), 7.53–7.35 (m, 5H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.22–7.10 (m, 3H), 7.09–6.98 (m, 2H), 6.93–6.87 (m, 2H), 2.97–2.82 (m, 2H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.12–2.01 (m, 1H), 1.77 (dd, 1H, $J = 13.2, 12.0$ Hz), 1.64–1.43 (m, 3H), 1.14–1.03 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.2, 152.7, 151.9, 151.5, 140.6, 135.7, 135.4, 129.0, 128.9, 128.5, 128.3, 127.8, 126.5, 126.1, 124.9, 124.7, 121.0, 119.4, 93.2, 92.1, 37.4, 36.8, 27.2, 24.0, 20.1 (two aromatic carbon signals are missing due to overlapping); HRMS (DART^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}$, 441.2218 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 441.2202.

Minor diastereomer (pale greenish yellow amorphous): $R_f = 0.49$ (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 193–196 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 1495, 1449, 1309, 1005, 985, 755, 746, 703, 674; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98–7.92 (m, 2H), 7.78–7.71 (m, 2H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.56–7.49 (m, 2H), 7.46–7.37 (m, 3H), 7.23–7.16 (m, 3H), 7.15–7.09 (m, 1H), 7.00–6.91 (m, 4H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.36–2.26 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 2H), 2.02–1.89 (m, 1H), 1.67–1.45 (m, 3H), 1.07–0.94 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.5, 151.9, 151.3, 150.8, 141.0, 136.6, 135.6, 129.2, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 126.1, 125.9, 125.4, 124.9, 124.8, 119.1, 119.0, 92.1, 91.5, 38.0, 34.3, 24.8, 24.1, 17.8; HRMS (DART^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}$, 441.2218 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 441.2236.

1,1-Dimethyl-9,10-diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (161c).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow solid in 75% yield (136.6 mg, 0.361 mmol) from **160c** (125.2 mg, 0.484 mmol) according to the general procedure (rt, 5 h). $R_f = 0.46$ (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 170–172 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 1449, 983, 743, 703, 686; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08–8.03 (m, 2H), 7.76–7.68 (m, 3H), 7.52–7.44 (m, 4H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.04 (ddd, 1H, $J = 7.2, 7.2, 1.2$ Hz), 7.00–6.94 (m, 1H),

2.26 (dt, 1H, $J = 18.0, 5.6$ Hz), 1.95 (ddd, 1H, $J = 18.0, 7.2, 6.0$ Hz), 1.65–1.42 (m, 2H), 1.34 (ddd, 1H, $J = 13.2, 7.6, 2.8$ Hz), 1.08 (ddd, 1H, $J = 13.2, 10.0, 2.8$ Hz), 0.90 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.5, 152.7, 151.7, 149.6, 138.3, 135.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 126.6, 124.8, 124.5, 120.7, 119.2, 92.8, 91.1, 41.1, 33.6, 28.2, 25.6, 24.5, 19.8; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}$, 379.2062 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 379.2052.

9',10'-Diphenyl-3',4',9',10'-tetrahydro-2'*H*-spiro[cyclopentane-1,1'[9,10]epoxyanthracene] (161d).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow solid in 81% yield (138.5 mg, 0.487 mmol) from **160d** (159.7 mg, 0.395 mmol) according to the general procedure (rt, 4 h). $R_f = 0.41$ (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 183–185 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2928, 1448, 1219, 995, 772, 745, 703; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04–7.99 (m, 2H), 7.74–7.68 (m, 3H), 7.53–7.43 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 7.06–7.01 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.02–1.87 (m, 2H), 1.64–1.32 (m, 7H), 1.31–1.11 (m, 2H), 1.09–0.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 152.6, 151.9, 150.6, 138.1, 135.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 126.7, 124.8, 124.5, 120.5, 119.2, 92.9, 91.1, 44.5, 38.2, 37.5, 35.3, 24.9, 24.6, 24.5, 20.3; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}$, 405.2218 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 405.2236.

7,12-Diphenyl-5,6,7,12-tetrahydro-7,12-epoxytetraphene (161e).

The title compound was obtained as a pale greenish yellow solid in 91% yield (184.8 mg, 0.464 mmol) from **160e** (142.7 mg, 0.512 mmol) according to the general procedure (rt, 3 h). $R_f = 0.44$ (hexane/dichloromethane = 1:1); M.p. 209–211 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 1485, 1452, 1311, 997, 759, 704; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87–7.80 (m, 2H), 7.71–7.67 (m, 2H), 7.54–7.46 (m, 6H), 7.45–7.39 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.09–6.93 (m, 4H), 6.76 (d,

1H, $J = 7.6$ Hz), 2.98 (ddd, 1H, $J = 16.3, 15.2, 7.6$ Hz), 2.84 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.4, 1.2$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 17.6, 7.6, 1.2$ Hz), 2.10 (ddd, 1H, $J = 17.6, 16.3, 6.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.1, 152.2, 149.2, 148.1, 135.1, 135.0, 134.2, 131.2, 130.8, 129.5, 128.8, 128.7, 128.1, 127.7, 126.8, 126.6, 126.4, 125.3, 125.0, 122.3, 121.3, 119.7, 93.4, 92.3, 28.7, 23.9; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}$, 399.1749 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 399.1755.

Ethyl 1-methyl-9,10-diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene-1-carboxylate (161f).

The title compound was obtained as a brown solid in 60% yield (102.6 mg, 0.240 mmol) as a 3:2 mixture of diastereomers from **160f** (126.7 mg, 0.400 mmol) according to the general procedure (rt, 3 h). $R_f = 0.54$ (hexane/diethyl ether = 1:1); M.p. 107–109 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2932, 1727, 1453, 1219, 772, 747, 703; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89–7.84 (m, 0.8H), 7.82–7.69 (m, 3.2H), 7.56–7.32 (m, 7.2H), 7.25–7.18 (m, 0.8H), 7.05–6.94 (m, 2H), 4.26 (dq, 0.6H, $J = 10.8, 7.2$ Hz), 3.96 (dq, 0.6H, $J = 10.8, 7.2$ Hz), 3.71 (dq, 0.4H, $J = 10.8, 7.2$ Hz), 3.31 (dq, 0.4H, $J = 10.8, 7.2$ Hz), 2.38–2.06 (m, 2H), 1.85–1.70 (m, 1.6H), 1.62–1.45 (m, 1.6H), 1.43–1.33 (m, 0.4H), 1.31–1.23 (m, 0.4H), 1.17 (s, 1.2H), 1.11 (t, 1.8H, $J = 7.2$ Hz), 0.99 (t, 1.2H, $J = 7.2$ Hz), 0.79 (s, 1.8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.0, 175.6, 151.8, 151.6, 151.15, 151.10, 150.66, 150.63, 150.5, 149.7, 136.6, 136.0, 135.2, 135.0, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 127.3, 126.6, 126.2, 125.7, 124.5, 124.3, 124.24, 124.15, 119.6, 119.4, 119.1, 118.4, 91.9, 91.4, 91.1, 90.9, 60.22, 60.18, 43.7, 43.4, 37.1, 36.2, 23.2, 22.9, 22.5, 20.4, 18.9, 18.5, 13.7, 13.5; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_3$, 437.2117 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 437.2126.

1-Methyl-9,10-diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene-1-carbonitrile (177).

The title compound was obtained as a pale green ish yellow amorphous in 58% yield (62.8 mg,

0.161 mmol) as a 5:3 mixture of diastereomers from **175** (76.6 mg, 0.284 mmol) according to the general procedure (60 °C, 3 h). R_f = 0.41, 0.32 (hexane/diethyl ether = 4:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2929, 2233, 1452, 999, 746, 704, 687; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.15–8.11 (m, 1.25H), 8.10–8.05 (m, 0.75H), 7.79–7.70 (m, 2H), 7.67–7.62 (m, 0.75H), 7.60–7.37 (m, 6.87H), 7.33–7.28 (m, 0.38H), 7.12–6.99 (m, 2H), 2.50–1.51 (m, 6H), 1.16 (s, 1.2H), 0.99 (s, 1.8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 154.7, 152.2, 150.9, 150.7, 150.0, 148.1, 146.3, 136.1, 134.7, 134.5, 129.5, 129.4, 129.0, 128.73, 128.68, 128.64, 128.30, 128.27, 128.2, 126.8, 126.5, 126.4, 125.6, 125.4, 125.1, 125.0, 123.6, 122.5, 121.6, 120.4, 120.1, 119.5, 93.4, 91.9, 91.7, 91.6, 38.3, 37.6, 33.4, 32.4, 24.6, 24.3, 23.7, 21.8, 19.8, 19.5; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}$, 390.1858 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 390.1843.

[3+2] Cycloaddition with 2,6-diisopropylphenylazide (**162**).

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (**163a**).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **127** (81.9 mg, 0.356 mmol), 2,6-diisopropylphenylazide (**162**) (210.9 mg, 1.04 mmol), and anhydrous THF (1.47 mL). To the mixture was added $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.315 M, 3.39 mL, 1.07 mmol, 3.0 equiv) at –78 °C. After stirring at room temperature for 19 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) three times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 9:1 to 1:1, gradient) to afford the corresponding triazole (**163a**) (31.3 mg, 0.110 mmol, 31%) as a yellow solid. R_f = 0.14 (hexane/diethyl ether = 3:1); M.p. 119–121 °C; IR (ATR cm^{-1}): 2961, 2931, 2869, 1680, 1461,

1185, 1059, 962, 807, 768; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.32 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.18 (sept, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.92–1.73 (m, 4H), 1.13 (d, 12H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.5, 142.8, 134.3, 132.0, 130.7, 124.0, 28.4, 24.8, 23.4, 22.9, 22.6, 22.0, 20.6; HRMS (ESI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3$, 284.2127 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 284.2126.

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta[*d*][1,2,3]triazole (163b).

The title compound was obtained as a brown solid in 37% yield (54.8 mg, 0.184 mmol) from **154** (120.3 mg, 0.493 mmol) according to the general procedure (rt, 18 h). $R_f = 0.36$ (hexane/diethyl ether = 1:1); M.p. 84–86 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2963, 2929, 2869, 2853, 1474, 1221, 1060, 807, 764; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.02–2.95 (m, 2H), 2.43–2.37 (m, 2H), 2.16 (sept, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.65–1.56 (m, 2H), 1.11 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.09 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.7, 146.6, 137.3, 132.0, 130.7, 123.9, 31.2, 28.3, 27.6, 27.5, 27.2, 24.6, 24.4, 23.5; HRMS (ESI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3$, 298.2283 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 298.2276.

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1*H*-cycloocta[*d*][1,2,3]triazole (163c).

The title compound was obtained as a brown solid in 85% yield (103.7 mg, 0.333 mmol) from **155** (101.5 mg, 0.393 mmol) according to the general procedure (rt, 23 h). $R_f = 0.20$ (hexane/diethyl ether = 3:1); M.p. 92–94 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2961, 2932, 2868, 1474, 1458, 1235, 1058, 1000, 809, 764; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.03 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.48 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.14 (sept, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.72–1.46 (m, 6H), 1.15 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 1.12 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.4, 143.8, 135.0, 131.8, 130.5, 123.8, 28.3, 27.6, 26.1, 25.8, 25.10, 25.06,

24.4, 22.8, 22.0; HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd. for C₂₀H₃₀N₃, 312.2440 [M+H]⁺; found, 312.2439.

(+)-(1*R*,3*aS*,3*bR*,5*aS*,10*aS*,10*bS*,12*aR*)-7-(2,6-Diisopropylphenyl)-10*a*,12*a*-dimethyl-1-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-1,2,3,3*a*,3*b*,4,5,5*a*,6,7,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-hexadecahydrocyclopenta[7,8] phenanthro[2,3-*d*][1,2,3]triazole (166).

The title compound was obtained as a yellow solid in 13% yield (21.8 mg, 0.0381 mmol) from **165** (152.8 mg, 0.295 mmol) according to the general procedure (rt, 10 h). *R_f* = 0.30 (hexane/methyl acetate = 7:1); [α]_D²⁸ = +31 (*c* 0.209, CHCl₃); M.p. 193–195 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2961, 2928, 2868, 1593, 1465, 1446, 1383, 1364, 1061, 795, 766, 649, 636, 555; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.31–7.24 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 2.41 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 2.29–2.16 (m, 2H), 2.14–2.03 (m, 2H), 1.95 (dd, 1H, *J* = 16.2, 12.2 Hz), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.76–0.80 (m, 35H), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.870 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.867 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.75 (s, 3H), 0.69 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.8, 146.3, 142.9, 133.1, 132.1, 130.7, 124.0, 123.9, 56.40, 56.37, 53.8, 42.6, 42.3, 40.0, 39.6, 37.0, 36.3, 35.9, 35.7, 31.7, 29.1, 28.5, 28.4, 28.3, 28.1, 25.0, 24.81, 24.76, 24.4, 23.9, 23.5, 23.4, 23.0, 22.7, 21.4, 18.8, 12.1, 11.6; HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd. for C₃₉H₆₂N₃, 572.4944 [M+H]⁺; found, 572.4947.

(+)-(1*R*,3*aS*,3*bR*,5*aS*,10*aS*,10*bS*,12*aR*)-9-(2,6-Diisopropylphenyl)-10*a*,12*a*-dimethyl-1-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-1,2,3,3*a*,3*b*,4,5,5*a*,6,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-hexadecahydrocyclopenta[7,8] phenanthro[2,3-*d*][1,2,3]triazole (166').

The title compound was obtained as a brown amorphous in 26% yield (43.5 mg, 0.0761 mmol) from **165** (152.8 mg, 0.295 mmol) according to the general procedure. *R_f* = 0.17 (hexane/methyl acetate = 7:1); [α]_D²⁸ = +18 (*c* 0.974, CHCl₃); IR (ATR, cm⁻¹): 2961, 2929, 2868, 1448, 1386, 1266, 1218, 1068, 1004, 806, 794, 754, 555; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (t, 1H, *J* = 7.8

Hz), 7.30–7.24 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H, $J = 16.0, 4.6$ Hz), 2.44 (dd, 1H, $J = 16.0, 12.0$ Hz), 2.28 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 2.23 (sept, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.05 (sept, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.87–0.73 (m, 45H), 0.75 (s, 3H), 0.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.7, 146.4, 141.6, 134.2, 131.9, 130.7, 124.02, 123.97, 56.40, 56.35, 53.7, 42.6, 42.5, 39.8, 39.6, 37.3, 36.3, 35.9, 35.8, 34.4, 31.7, 29.2, 28.5, 28.3, 28.1, 26.7, 24.9, 24.7, 24.4, 23.9, 23.7, 23.6, 22.9, 22.7, 21.3, 18.8, 12.1, 11.7; HRMS (ESI⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{N}_3$, 572.4944 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 572.4947.

2-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzo[*d*]isoxazole (170).

The title compound was obtained as a colorless solid in 13% yield (11.1 mg, 0.043 mmol) from **127** (77.5 mg, 0.337 mmol) and *N-tert*-butyl- α -phenylnitrone (**169**) (159.9 mg, 0.902 mmol), whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.^{21e}

2-5. 参考文献

48. (a) Yu, Y.; Wang, Z.; Zhang, X. G. *Sci. China Chem.* **2014**, *57*, 276. (b) Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266. (c) Hu, X.-H.; Yang, X.-F.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15535. (d) Gallagher, W. P.; Maleczka, R. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6775.
49. (a) Hamell, M.; Levine, R. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 162. (b) Levine, R.; Fernelius, W. C. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 449. (c) Olofson, R. a.; Dougherty, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 582. (d) Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627.
50. Javorskis, T.; Sriubaitė, S.; Bagdžiūnas, G.; Orentas, E. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9157.
51. (a) Henderson, K. W.; Kerr, W. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3430. (b) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794. (c) Tilly, D.; Chevallier, F.; Mongin, F.; Gros, P. C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1207.
52. Hauser, C. R.; Walker, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295.
53. Coates, G. E; Ridley, D. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 56.
54. Clegg, W.; Craig, F. J.; Henderson, K. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Neil, P. A.; Reed, D. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6238.
55. (a) Eaton, P. E.; Lee, C.-H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016. (b) Eaton, P. E.; Lukin, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11370.
56. (a) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681. (b) Rohbogner, C. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503. (c) Rohbogner, C. J.; Wagner, A. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 374. (d) Bresser, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1914.
57. (a) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958. (b)

-
- del Amo, V.; Dubbaka, S. R.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7838. (c) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497. (d) Mosrin, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468.
58. Garcia-Alvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8079.
59. (a) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837. (b) Bresser, T.; Monzon, G.; Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1299.
60. (a) Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685. (b) Wunderlich, S.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4705.
61. (a) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539. (b) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514. (c) Barley, H. R. L.; Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6018. (d) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748. (e) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374. (f) Uchiyama, M.; Kobayashi, Y.; Furuyama, T.; Nakamura, S.; Kajihara, Y.; Miyoshi, T.; Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 472. (g) Clegg, W.; Conway, B.; Hevia, E.; McCall, M. D.; Russo, L.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2375.
62. Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1501.
63. (a) Uchiyama, M.; Naka, H.; Matsumoto, Y.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526. (b) Naka, H.; Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Wheatley, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921. (c) Naka, H.; Morey, J. V.;

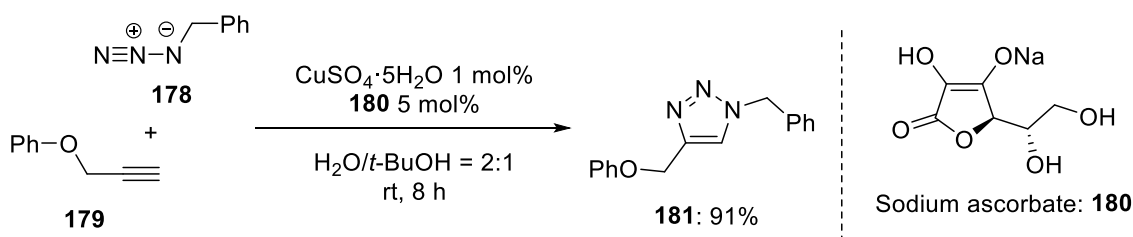
-
- Haywood, J.; Eisler, D. J.; McPartlin, M.; García, F.; Kudo, H.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193.
64. (a) Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5925. (b) Noji, T.; Fujiwara, H.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1946.
65. (a) Joh, Y.; Kotake, Y. *Macromolecules* **1970**, *3*, 337. (b) Kondo, Y.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 2331. (c) Lessene, G.; Tripoli, R.; Cazeau, P.; Biran, C.; Bordeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4037.
66. (a) Couper, S. A.; Mulvey, R. E.; Sherrington, D. C. *Eur. Polym. J.* **1998**, *34*, 1877. (b) Armstrong, D. R.; Garden, J. A.; Kennedy, A. R.; Leenhouts, S. M.; Mulvey, R. E.; O'Keefe, P.; O'Hara, C. T.; Steven, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13492.
67. Yoshida, S.; Shiraishi, A.; Kanno, K.; Matsushita, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Hosoya, T. *Sci. Rep.* **2011**, *1*, 82.
68. Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2271.
69. Dehli, R.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1716.

第3章

クリック反応に有用な biarylazacyclooctynone (BARAC)の短段階合成法 の開発と生物化学への応用を見据えた修飾

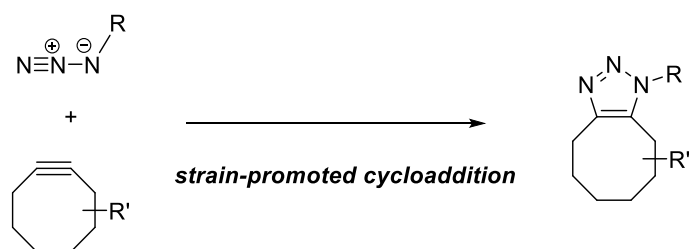
3-1. 緒言

クリックケミストリーは、特定の 2 つの分子をつなげる最も信頼性の高い反応であり、これまでライフサイエンスやマテリアルエンジニアリングなど数多くの分野でライゲーショを行うツールとして応用が進んできた⁷⁰。2002 年に、Sharpless, Fokin らは銅触媒存在下、アジドとアルキンの[3+2]付加環化反応によりトリアゾール骨格を形成する CuAAC: Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition を初めて報告した(Scheme 3-1-1)⁷¹。この反応は、熱的に進行する Huisgen 付加環化反応⁷²に比べて、室温でも進行するのに加え、水や他の官能基が存在する中でも、高い選択性で進行する。しかし、反応で用いる銅塩は生体細胞や組織に対して毒性があり、ケミカルバイオロジーでの応用は困難であった。



Scheme 3-1-1

金属触媒を用いないアジドとアルキンの付加環化反応は、1953 年に Blomquist らにより初めて報告⁷³され、その後 1961 年に Wittig らによって、トリアゾールの構造が報告された⁷⁴。彼らは、単離可能な環状アルキンのうち、最小の員数であるシクロオクチン(56)を用い、トリアゾール骨格の形成に成功している。2004 年に Bertozzi らは、シクロオクチン(OCT: 182)を開発し、ひずみの解消を駆動力とするアジドとアルキンの[3+2]付加環化反応 SPAAC: Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition を提唱した(Scheme 3-1-2)^{75, 76}。これにより、銅やルテニウム触媒が必要であったクリック反応を、生体分子の修飾をはじめとする *in vivo* での応用にも適用できるようになった。



Scheme 3-1-2

SPAAC は提唱されて以来、ケミカルバイオロジーでの応用に向け、多様な研究がされてきた。その中の課題の一つとして、反応速度の向上が挙げられる。生体内での修飾に OCT などのシクロオクチン誘導体を適用するためには、希釈な条件下であっても十分高い反応性を示す必要がある。よって、シクロオクチンに対してさまざまな修飾を行うことで反応速度を向上させる工夫がされてきた(Fig. 3-1-1)。2015 年に、友岡らはシクロニン環に 2 つの窒素原子を含む DACN **183** を開発し、窒素原子の導入によって OCT よりも速度定数が約 2.3 倍向上することを明らかにした⁷⁷。環内の窒素原子はひずみを大きくするだけでなく、アミド結合の形成にも利用され、容易に目的分子との結合が可能である。2007 年に、Bertozzi らはシクロオクチン環にジフルオロメチレン部位を電子求引基として導入した DIFO **104** を合成し、アジドとの反応において OCT よりも約 32 倍高い速度定数を示すことを報告した⁷⁸。これは電子的な効果によって、シクロオクチンのひずんだ三重結合の反応性を向上させた初めての例である。また、環ひずみを大きくすることで三重結合の反応性を向上させた例として、2008 年に Boons らは、 sp^2 炭素をシクロオクチンに導入したジベンゾシクロオクチン(DIBO: **185**)を開発した⁷⁹。得られた DIBO はシクロオクチンよりも約 24 倍高い速度定数を示した。さらに環ひずみを加えた例として、Van Delft らは、シクロオクチンにシクロプロパン環を縮環させた BCN **105**⁸⁰、また DIBO の sp^3 炭素一つを窒素原子に置換した DIBAC **186**⁸¹をそれぞれ開発した。この場合、反応性の向上は顕著であり、単純なシクロオクチンと比較して DIBAC

は約 130 倍高い速度定数を示した。これまで開発されてきた中で最も高い速度定数を示すシクロオクチン誘導体にビアリアルアザシクロオクチノン(BARAC: **187**)がある⁸²。この BARAC は, DIBAC に対しさらにカルボニル基の sp^2 炭素が導入されることで, DIBAC よりも約 3 倍高い速度定数を示すことが報告されており, 希釈条件下でも十分高い反応性を示す。

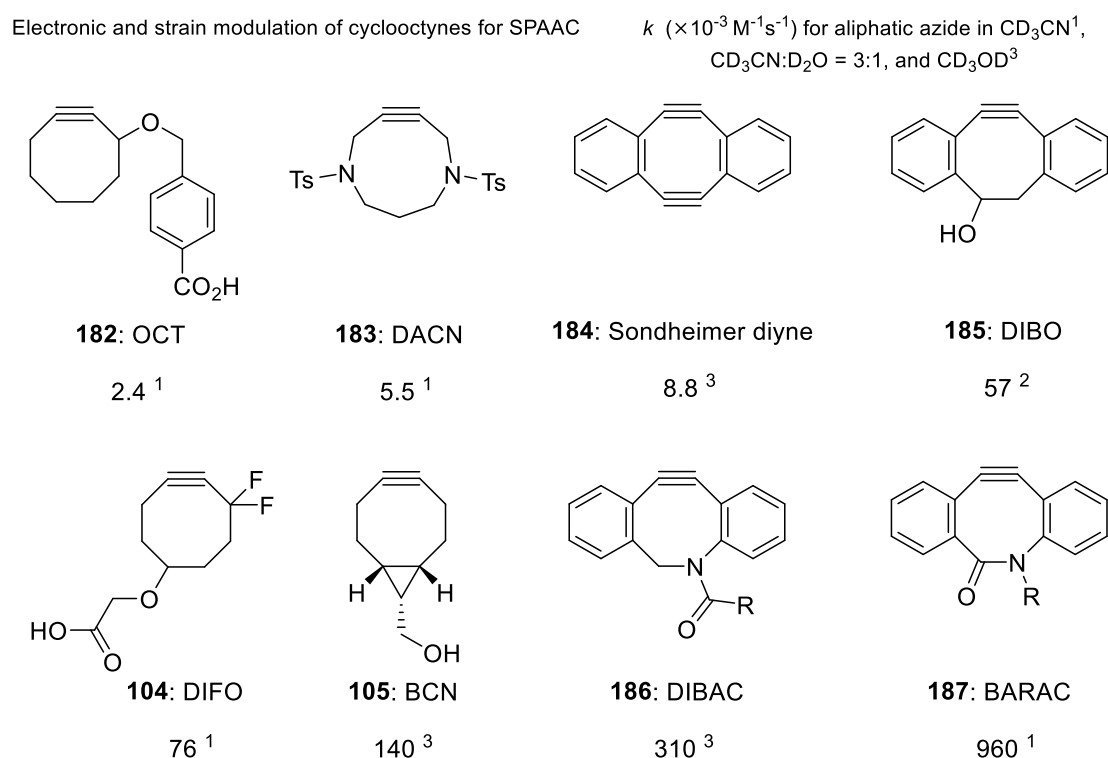
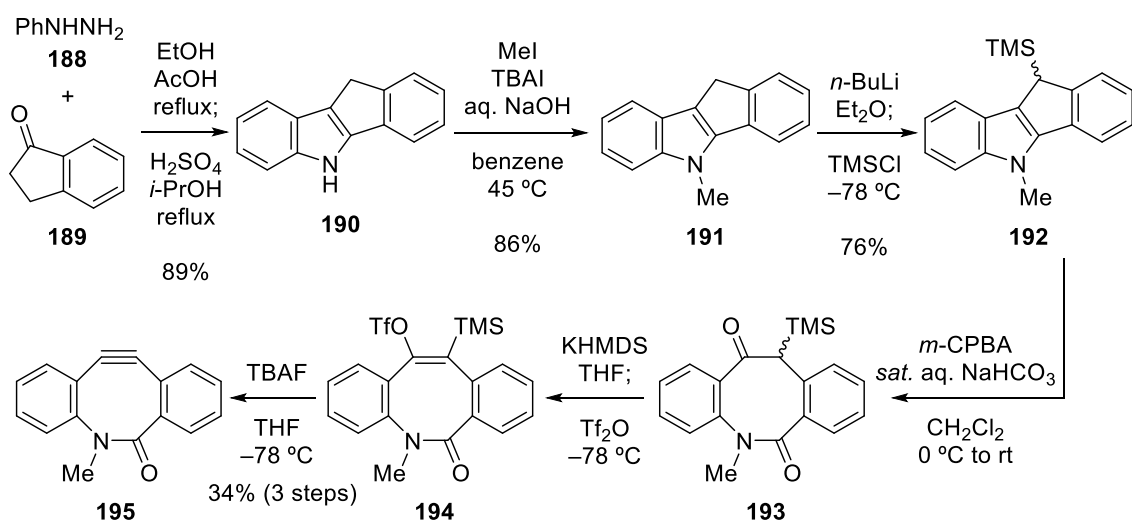


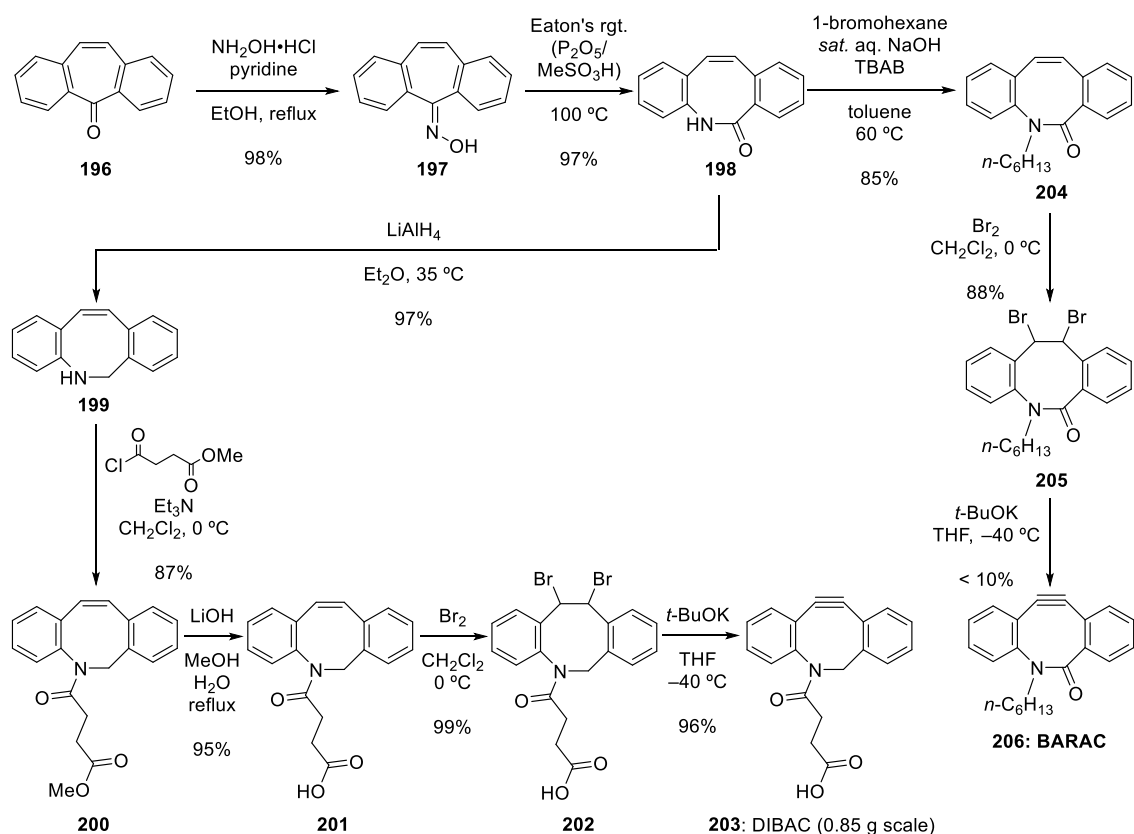
Fig. 3-1-1

一方, BARAC の合成法は, 2010 年に報告された Bertozzi らによる, シリルエノールトリフラートに対してフッ化物イオンを作用させる手法が一般的であるが, 工程数や収率, アトムエコノミーの観点から改善の余地が残されていた(Scheme 3-1-3)。



Scheme 3-1-3

また、DIBAC については、2014 年に Adronov らにより、グラムスケールでの合成が報告されている (Scheme 3-1-4)⁸³。この手法ではまず、ジベンゾスベレノン(196)から、オキシムの Beckmann 転位を鍵としてジベンゾシクロオクテン骨格を有する 198 へと導いている。三重結合の構築の際には、対応するジブromo体 202 から *t*-ブトキシカリウムを用いた 2 回の脱離反応を利用し、グラムスケールで DIBAC 203 を得ている。この Adronov らの方法は、総収率 72% で DIBAC を合成できるが、同じ合成経路を BARAC 骨格に用いた場合では、対応するジブromo体 205 からの脱離反応が低収率であったと論文に記載されている。この原因として、BARAC の DIBAC より大きいひずみに由来する不安定性が考えられる。



Scheme 3-1-4

また、補足として Fig. 3-1-1 に挙げた化合物以外にも、SPAAC に用いられる多くのシクロアルキンが開発されている⁸⁴。

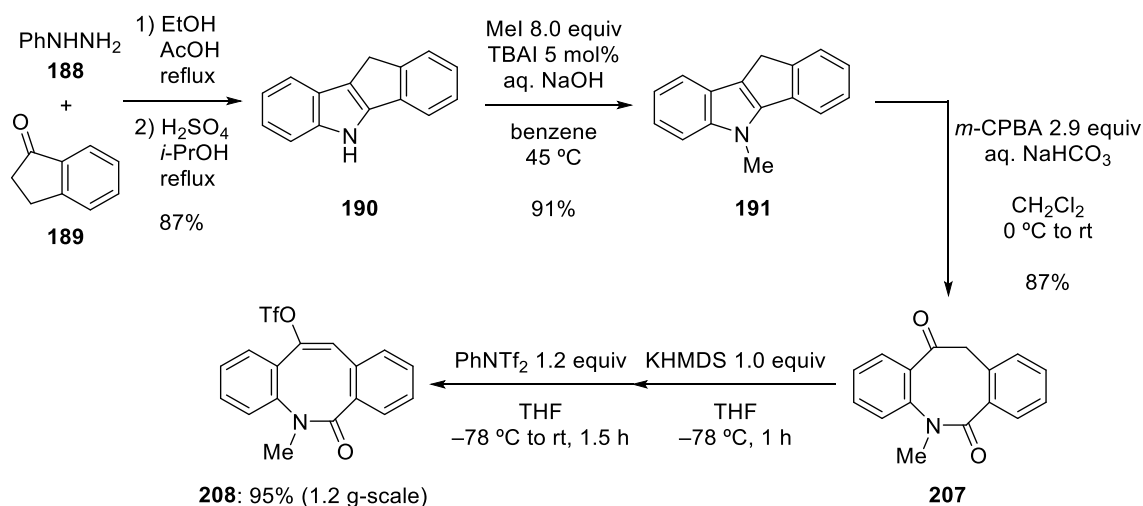
以上、SPAAC において十分な反応速度を示す BARAC 誘導体は、特に生体内での応用に、非常に有用なツールであるといえる。しかし、従来の BARAC の合成は、シリルエノールトリフラートをを用いる手法に限られており、工程数および収率の面で課題を残していた。また、塩基を用いる脱プロトンの手法については、対応するジブロモ体を用いた場合、BARAC は低収率であるため、より簡便かつ高収率で BARAC 誘導体を合成する経路の確立が望まれている。そこで本研究では、シリルエノールトリフラートを前駆体とせず、エノールトリフラートから脱プロトンの BARAC の三重結合を構築する、新規合成法の開発をめざした。

以降の 3-2-1 では、BARAC の前駆体となる、エノールトリフラートを合成した。3-2-2 では、エノールトリフラートから BARAC の三重結合の形成に最適な塩基を検討した。不安定な三重結合に対する副反応の抑制を目的として、用いる塩基を小過剰量に抑え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を実施した。3-2-3 では、BARAC の三重結合の形成が KHMDs によって早く進行した知見をふまえ、ケトラクタムからエノールトリフラートを經由するワンポットでの BARAC 合成を検討した。また、KHMDs の当量を減らすことで、脱プロトン化とトリフラート基の脱離の速度差についても考察した。3-2-4 では、BARAC の窒素原子上に対し、特定の分子と結合形成するためのリンカーの導入を試みた。フッ化物イオンを用いる従来法では合成が困難なシリルエーテルを有する BARAC や、末端二重結合を有する誘導体を合成し、本合成法の適用範囲が広いことを明らかにした。また、アリル基を有する BARAC の不安定性についても、過去の文献を参考に議論した。3-2-5 では、BARAC の実用的応用をめざし、窒素原子上のリンカーに対して蛍光分子の導入を試みた。その際、炭素鎖が 3 と 11 のリンカーを有する誘導体において、ヒドロキシ基の反応性に違いがあることを明らかにした。最終的に、銅触媒を用いるクリック反応によって、蛍光分子としてクマリンを導入し、BARAC の合成を試みた。

3-2. 結果と考察

3-2-1. エノールトリフラートの合成

BARAC の前駆体となる，エノールトリフラート **208** を合成した(Scheme 3-2-1-1)。なお，ケトラクタム **207** までの 3 工程は，Bertozzi らの先行研究⁸²を参考にした。すなわち，まず，フェニルヒドラジン(**188**)と 1-インダノン(**189**)との Fischer インドール合成により，インドール **190** を合成した。その後，窒素上の置換基として，メチル基を導入し，続く *m*-クロロ過安息香酸によるインドールの酸化的開裂を経て，ケトラクタム **207** へと導いた。最後に，塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)を用いて，トリフルリ化を行い，目的のエノールトリフラート **208** を 4 工程，総収率 65%で得た。



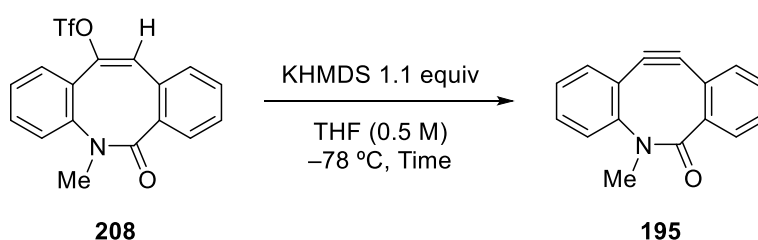
Scheme 3-2-1-1

3-2-2. エノールトリフラートからの脱プロト的な BARAC 骨格構築の検討

合成したエノールトリフラート **208** に対し，種々の金属アミド塩基を用いて，脱プロト的な BARAC の三重結合の構築をめざした。まず，エノールトリフラート **208** の THF 溶液に対し，-78 °Cで KHMDS を 1.1 当量加え，反応させた(Table 3-2-2-1)。その結果，目的の *N*-メチル BARAC **195** の生成を 5 分で確認した(entry 1)。反応時間を延ば

したところ、**195** の収率は向上し、最終的に 40 分でエノールトリフラート **208** がほぼ消失するとともに、目的の **195** をシリカゲルカラムにより収率 83%で単離した(entries 2 and 3)。また、反応時間を 150 分まで延ばすと、収率は低下した(entry 4)。これは、生成した **195** と小過剰量加えた KHMDS との反応が原因であると考えられる。

Table 3-2-2-1



Entry	Time (min)	Recovery of enol triflate 208 (%)	N-Me BARAC 195 (%)
1	5	37 ^a	50 ^a
2	20	24 ^a	75 ^a
3	40	— ^b	83 ^d
4	150	— ^c	71 ^a

^a The yields were determined by ¹H NMR spectra of the crude material with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b Not determined.

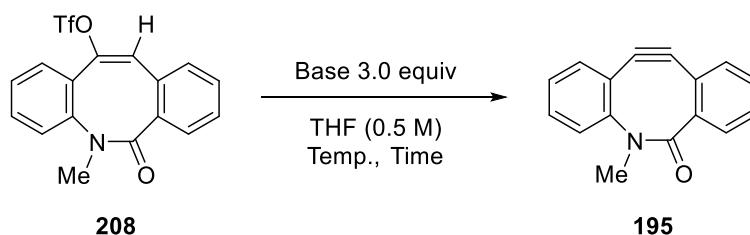
^c Not observed in the crude ¹H NMR spectra.

^d Isolated yield.

また、他の金属アミド塩基として、シクロヘキシンの発生に最適であったマグネシウムビスアミドおよび、アルミナート型塩基を用いて、脱プロトンのな BARAC の構築を検討した(Table 3-2-2-2)。その結果、Mg(TMP)₂・2LiCl を塩基として用いると、-60 °C, 30 分の条件で 57%のエノールトリフラート **208** を回収した(entries 1 and 2)。この場合、エノールトリフラート **208** と、生成した BARAC **195** の収率を足し合わせると 96%と良好であった。そこで、収率の向上を目的に、昇温や反応時間の延長を試みたが、**195** は

低収率であり、**195** の分解も並行して進行したため、物質収支も 40%を下回った(entries 3 and 4)。また、アルミナート型塩基として、*i*-Bu₃Al(TMP)Li も試したが、この場合も反応は遅く、81%のエノールトリフラート **208** を回収した(entry 5)。以上の結果から、BARAC 形成における脱プロトンに最適な塩基は KHMDS であると決定した。

Table 3-2-2-2



Entry	Base	Temp., Time	Triflate ^a 208 (%)	N-Me BARAC 195 (%)
1	Mg(TMP) ₂ ·2LiCl	−78 °C, 30 min	54	24 ^a
2		−60 °C, 30 min	57	39 ^a
3		−40 °C, 30 min	12	26 ^a
4		−60 °C, 360 min	19	— ^b
5	<i>i</i> -Bu ₃ Al(TMP)Li ^c	−78 °C, 120 min	81	3 ^a

^a The yields were determined by ¹H NMR spectra of the crude material with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

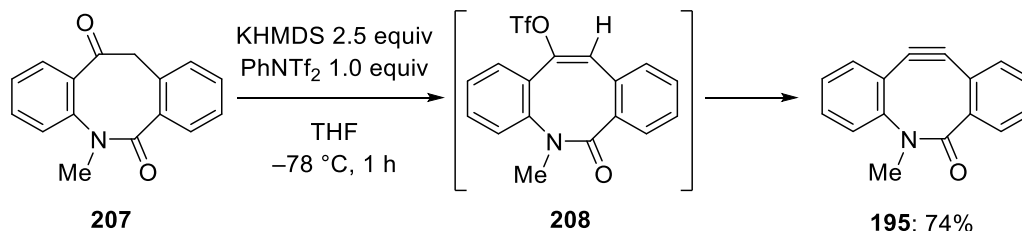
^b Not observed in the crude ¹H NMR spectra.

^c 1.1 equiv.

3-2-3. ケトラクタムからのワンポットでの BARAC 骨格構築の検討

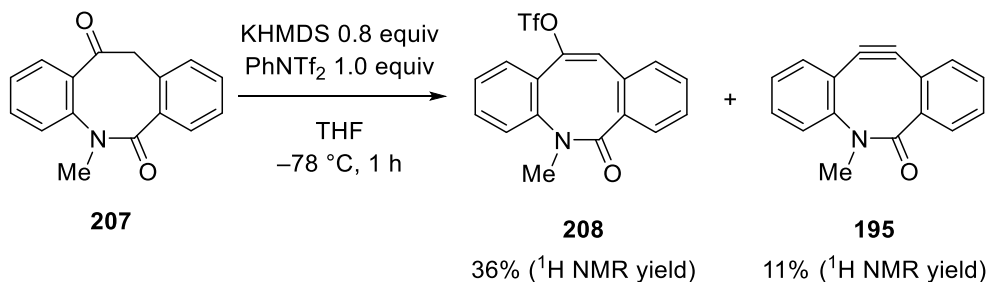
KHMDS による脱プロトン的な三重結合の形成が−78℃でも十分に進行することがわかったため、次にケトラクタムからエノールトリフラートを経由して、ワンポットでの BARAC 骨格構築をめざした。すなわち、ケトラクタム **207** に対し、トリフルリル化剤として *N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)を共存させ、KHMDS を 2.5 当量加えた(Scheme 3-2-3-1)。その結果、−78 °C, 1 時間で、望みの反応がワンポットで

進行し、収率 74%で *N*-メチル BARAC **195** を得た。



Scheme 3-2-3-1

次に、このケトラクタム **207** からエノールトリフラート **208** を経由する反応の詳細を知るため、KHMDS の当量を 0.8 当量まで減らし反応させた(Scheme 3-2-3-2)。その結果、エノールトリフラート **208** を NMR 収率 36%で観測したのに加え、BARAC **195** も 11% 生成した。以上の結果から、開発したワンポット反応では、エノールトリフラートの生成と、トリフラート基の脱離が同程度の反応速度で進行していることがわかった。



Scheme 3-2-3-2

3-2-4. BARAC 骨格構築における窒素原子上の置換基の検討

次に、BARAC の窒素原子に対し、特定の分子と結合を形成するためのリンカーの導入を試みた(Table 3-2-4-1)。確立したワンポットでの最適条件では、置換基がメチル基の場合、グラムスケールでも問題なく反応は進行し、目的の *N*-メチル BARAC **195** を収率

95%, 1.5 グラムで得た。また、置換基をメチル基からヘキシル基へ変えても反応は良好に進行し、収率 64%で BARAC **206** を得た。次に、その後の官能基変換が容易な末端二重結合の導入に取り組んだ。置換基として、ブテニル基を導入したところ、収率 84%で末端二重結合を有する BARAC **211** が合成できた。また、シリルエーテルを有する BARAC の合成にも、本手法は適用でき、反応時間や試薬の当量を最適化する必要があったが、対応する BARAC **213** と **215** をそれぞれ収率 90%, 91%で得た。**213** と **215** は、従来のシリルエノールトリフラートに対しフッ化物イオンを用いる手法では、シリルエーテルの脱保護も並行して進むため、合成が困難であると考えられる。また、合成した BARAC のうち、**206** と **213** は、過去の DIBAC の合成法⁸²において、合成が困難であると記載されていた誘導体である。

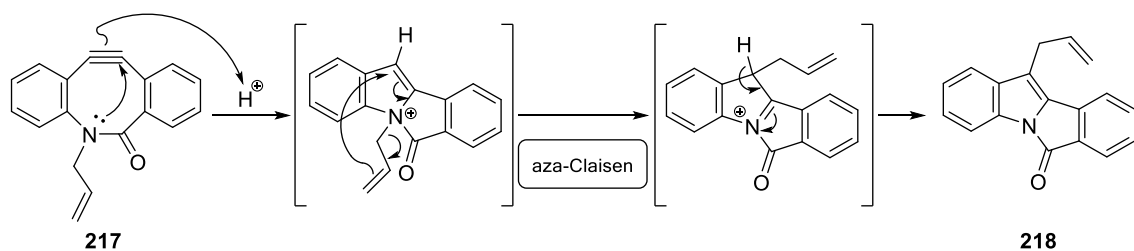
なお、合成した *N*-メチル BARAC **195** は固体であり、大気中、常温でも比較的安定であった。−20 °Cで保存すると、一年以上の保管も可能である。しかし、油状の液体として得られる BARAC は、固体の **195** と比較すると不安定であり、常温、数時間で分解が始まることを確認した。

Table 3-2-4-1

R	Product	Yield ^a (%)	R	Product	Yield ^a (%)
methyl 207	 195	95 (1.5 g-scale)	TIPS ether 212	 213	90 ^b
<i>n</i> -hexyl 209	 206	64	TIPS ether 214	 215	91 ^c
butenyl 210	 211	84			

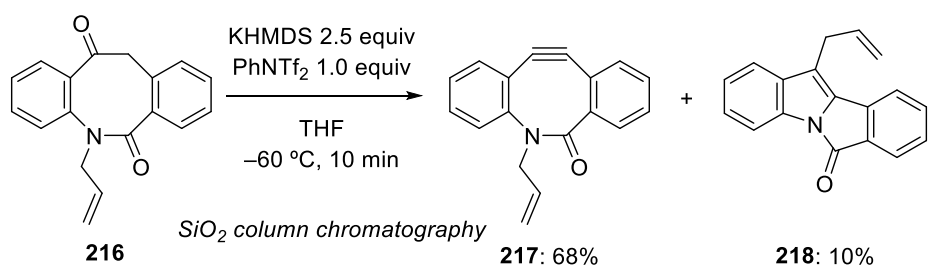
^a Isolated yield.^b Reaction time: 2.5 h.^c Reaction time: 1.5 h, KHMDS 3.0 eq, PhNTf₂ 1.5 eq.

置換基の検討において、アリル基を導入したケトラクタム **216** も合成し、ワンポット反応を行った。この際、生成する *N*-アリル BARAC **217** は、2013 年の Pezacki らの報告により、酸性条件下、BARAC の窒素原子による三重結合への分子内求核攻撃を起点として、続くアザ-Claisen 転位によって 4 環性化合物 **218** へ変化することが報告されている (Scheme 3-2-4-1)⁸⁵。



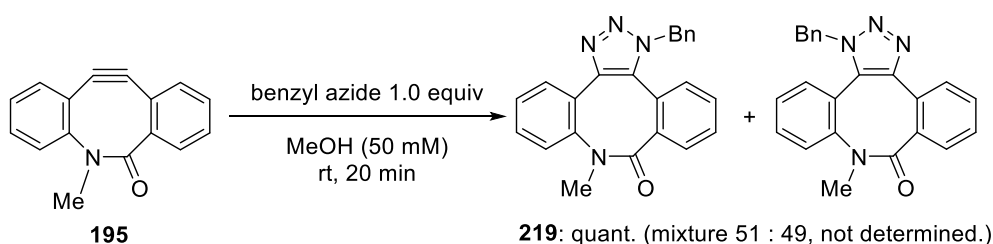
Scheme 3-2-4-1

はじめに、ケトラクタム **216** を同様の条件に付したところ、 -78°C 、2 時間で、目的の *N*-アリル BARAC **217** を NMR 収率 32% で得た。反応時間を短縮し、 -60°C 、10 分で反応させると、シリカゲルカラム精製後 **217** を 68% で得た。しかしこの場合、**217** とともに、転位後の 4 環性化合物 **218** が 10% 生成した。粗精製物の NMR では **218** は観測されなかったことから、カラム精製中に分解したと考えられる。なお、カラム後の *N*-アリル BARAC **217** は、大気中 4 時間静置すると、完全に 4 環性化合物 **218** へと変化した (Scheme 3-2-4-2)。



Scheme 3-2-4-2

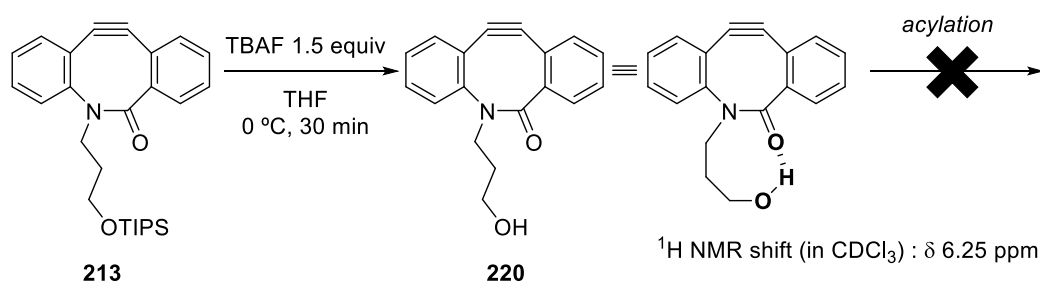
また、得られた *N*-メチル BARAC **195** は、メタノール溶媒中、ベンジルアジドと速やかに反応し、対応するトリアゾール **219** を与えることも確認した (Scheme 3-2-4-3)。



Scheme 3-2-4-3

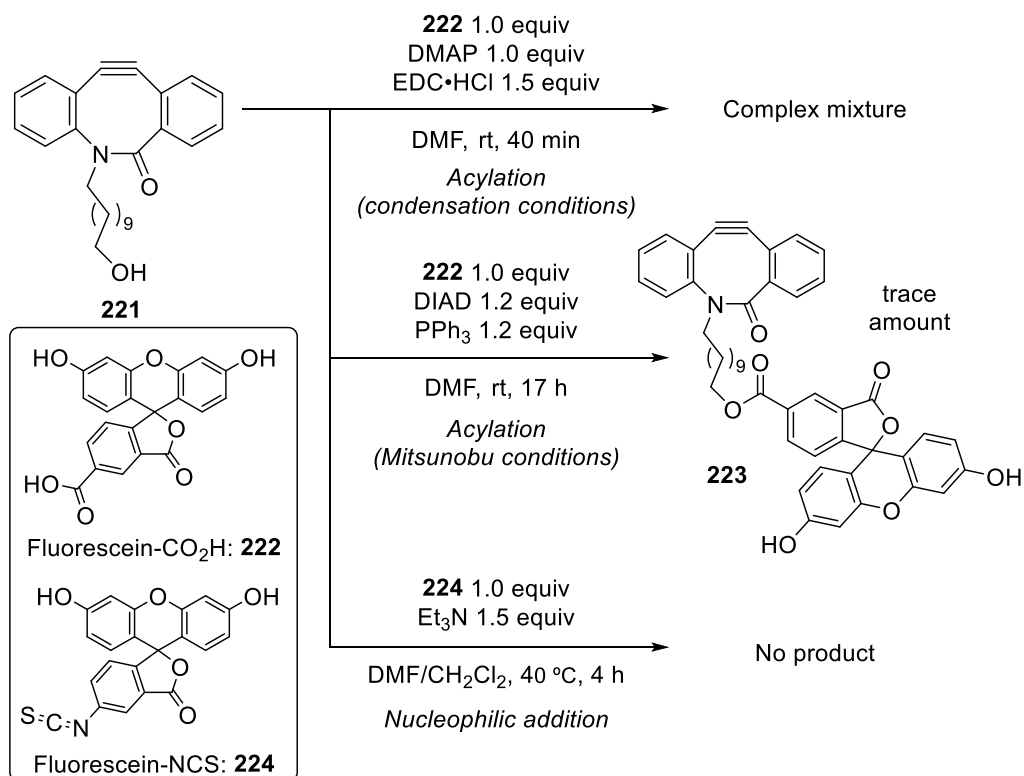
3-2-5. BARAC の生物化学への応用を目的とした、リンカーへの蛍光団の導入

BARAC の実用的応用をめざし、窒素原子上のリンカーに対する蛍光分子の導入を試みた。まず、合成した BARAC **213** のシリルエーテルを TBAF によって、ヒドロキシ基へと変換した(Scheme 3-2-5-1)。しかし、得られた BARAC **220** のヒドロキシ基は、種々のアシル化の条件において、全く反応が進行しなかった。 ^1H NMR 測定において、このヒドロキシ基の化学シフトを 6.25 ppm に観測したことから、ヒドロキシ基の低い反応性は分子内水素結合が原因であると考えられる。



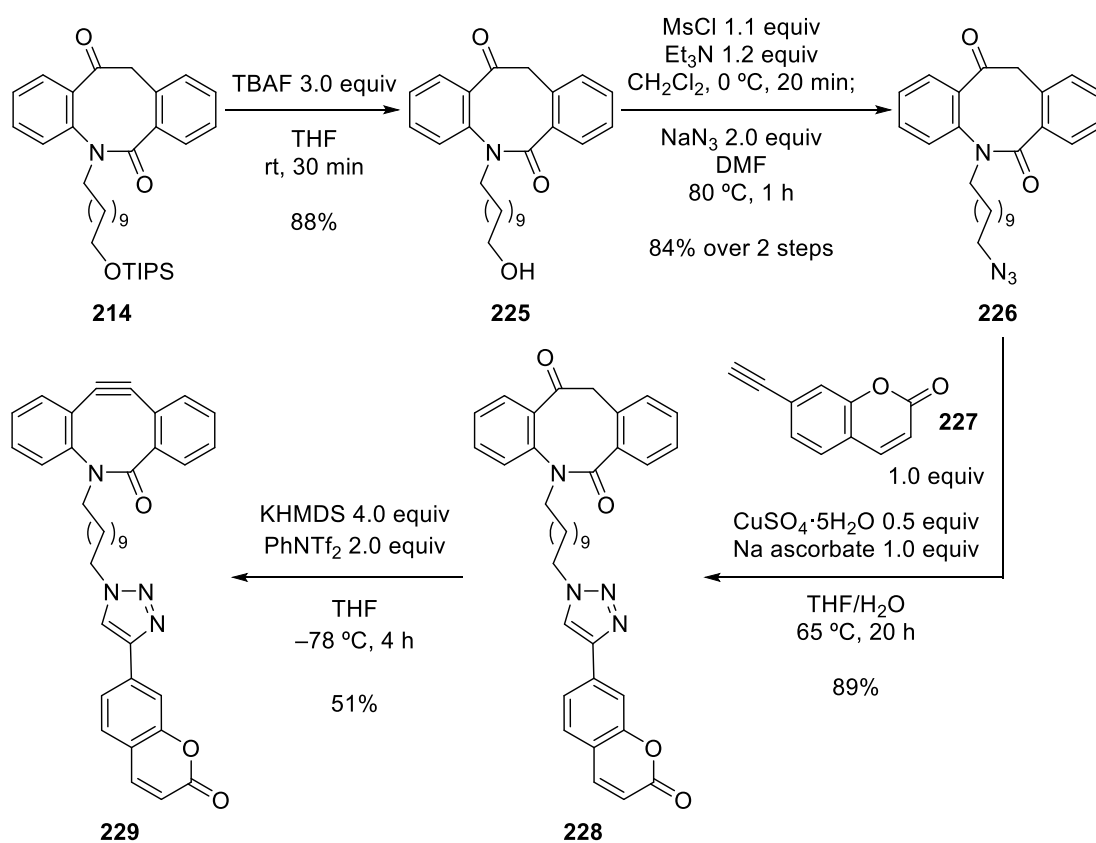
Scheme 3-2-5-1

次に、より長い炭素鎖を有する BARAC **215** を用いて、シリル基の脱保護を行った (Scheme 3-2-5-2)。この際、得た末端アルコール **221** のヒドロキシ基のピークは ^1H NMR において 1.80 ppm に観測された。



Scheme 3-2-5-3

次に、別の経路として、BARAC の三重結合の形成前での蛍光団の導入を試みた (Scheme 3-2-5-4)。まず、前駆体であるケトラクタム **214** に対し、TBAF によるシリル基の脱保護、得たアルコール **225** に対する、メシル化に続くアジド化によってアジド **226** を合成した。その後、硫酸銅とアスコルビン酸塩 **166** を用いる、7-エチニルクマリン(**227**) との[3+2]付加環化反応⁸⁶によって、クマリンをリンカーに有する望みのトリアゾール **228** を収率 89%で得た。得られた **228** は、確立したワンポット反応の条件下、問題なく BARAC へと変換でき、クマリン部位を有する BARAC **229** を収率 51%で得た。



Scheme 3-2-5-4

3-3. 結言

本章では、銅を用いないクリックケミストリーに有用なシクロオクチン骨格であるビアリアルアザシクロオクチノン(BARAC)の短段階合成法を開発した。第 2 章で開発したエノールトリフラートからの脱プロトン的な三重結合の形成を利用し、従来のフッ化物イオンを用いる合成経路と比べ、シリル基の導入を必要としない合成経路を確立した。本法では、エノールトリフラートを単離することなく、ケトラクタムを前駆体としてワンポットでの BARAC 合成が可能であるため、6 工程を要した従来法と比べ、4 工程で BARAC が得られる。また、開発したワンポットでの BARAC 骨格構築法は、グラムスケール合成にも適用できた。今後、短段階合成法によって大量に供給が可能となった BARAC が、ケミカルバイオロジーでの有用なツールとして発展することを確信している。特に、BARAC の高い反応性を活かした、*in vivo* での高希釈条件におけるアジド基含有生体分子に対する特異的ラベル化などへの応用が期待される。

3-4. 実験項

General

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F₂₅₄ aluminum sheets precoated with a 0.25 mm thickness of silica gel. Optical rotations were measured on a HORIBA SEPA-300 polarimeter. Melting points (m.p.) were measured on a Yanaco MP-J3 and are uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Alpha with an ATR attachment (Ge) and are reported in wave numbers (cm⁻¹). ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz), and ¹⁹F NMR (376 MHz) spectra were measured on a JEOL ECZ400 spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CHCl₃: δ 7.26 ppm) and coupling constants are in Hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and br = broad. Chemical shifts for ¹³C NMR are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: δ 77.16 ppm). Chemical shifts for ¹⁹F NMR are reported in ppm from CCl₃F where C₆F₆ (δ -164.9 ppm) was used as the internal standard. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a JEOL JMS-T100LP AccuTOF LC-Plus (ESI) with a JEOL MS-5414DART attachment or a JEOL JMS-T200GCV AccuTOF GCx (DEI: desorption EI). Elemental analyses were performed on an Exeter Analytical, Inc. elemental analyzer CE-440.

Materials

Unless otherwise stated, all reactions were conducted in flame-dried glassware under an inert atmosphere of argon. All work-up and purification procedures were carried out with reagent solvents in air. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Flash column chromatography was performed on Wakogel® C-

300 (45–75 μm , Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Recycling preparative SEC-HPLC was performed with LC-9201 (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) equipped with preparative SEC column (JAI-GEL-2H). Anhydrous THF was purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Synthesis of *N*-Me BARAC 195 from Enol Triflate 208.

Ketolactam **207** was prepared by slightly modifying Bertozzi's procedure.^{82c}

5,10-Dihydroindeno[1,2-*b*]indole (190).

A 300-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a reflux condenser, and an inlet adapter with a three-way stopcock was charged with 1-indanone (**189**: 3.96 g, 30.0 mmol) in ethanol (21 mL). To the solution was added phenylhydrazine (**188**: 2.98 mL, 30.3 mmol) followed by acetic acid (10 drops) at room temperature. After stirring at 85 °C (oil bath, reflux) for 15 min, the flask was removed from the oil bath and allowed to cool to room temperature. The precipitated yellow needle crystals were collected by filtration. The crystals were added to a 300-mL round-bottomed flask and dissolved in 2-propanol (102 mL). To the mixture was added conc. sulfuric acid (3.4 mL), and the resulting solution was stirred at 100 °C (oil bath, reflux) for 23 h. Upon cooling to room temperature, the suspension was basified to pH 12 with 1 M aqueous sodium hydroxide to form a brown precipitate. The solid was collected by filtration under reduced pressure and washed with ethanol. The title compound was obtained as a grayish brown solid in 87% yield (5.36 g, 26.1 mmol), whose spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.^{82c}

5-Methyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (191).

A 50-mL one-necked tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with indole **190** (1.00 g, 4.87 mmol) in benzene (6.5 mL). To the solution was added 50 wt% aqueous sodium hydroxide (2.6 mL), tetrabutylammonium iodide (94.2 mg, 0.255 mmol), and iodomethane (2.43 mL, 39.0 mmol). After stirring at 45 °C for 14 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and water, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/CH₂Cl₂ = 1:1) to afford the title compound (0.977 g, 4.46 mmol, 91%) as a pale brown solid, whose spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.^{82c}

5-Methyldibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (207).

A 300-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **191** (0.999 g, 4.56 mmol), dichloromethane (114 mL), and saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL). After the solution was cooled to 0 °C, *m*-CPBA (3.51 g, 13.2 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and the flask was allowed to warm to room temperature for 1 h. The reaction was quenched with 1 M aqueous sodium hydroxide, and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:1 to 1:3, gradient) to afford the title compound (0.996 g, 3.96 mmol, 87%) as a brown solid, whose spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.^{82c}

5-Methyl-6-oxo-5,6-dihydrodibenzo[*b,f*]azocin-12-yl trifluoromethanesulfonate (208).

A flame-dried 50-mL two-necked tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and a three-way stopcock was charged with KHMDS (1 M in THF, 3.4 mL, 3.4 mmol) and anhydrous THF (4.0 mL). After the resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, ketolactam **193** (854.7 mg, 3.40 mmol) in THF (13 mL) was added to the solution. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (1.48 mg, 4.1 mmol) in THF (8.5 mL) was added dropwise to the reaction mixture at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting solution was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was treated with 1 M aqueous sodium hydroxide (15 mL), and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (8 mL $\times$ 2). The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:3) to afford the title compound (1.24 g, 3.23 mmol, 95%) as a pale yellow solid. R_f = 0.21 (hexane/diethyl ether = 1:3); M.p. $137\text{--}139\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (ATR, cm^{-1}): 2971, 2924, 1738, 1631, 1416, 1216, 1138, 976, 901, 818; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46–7.38 (m, 3H), 7.32–7.25 (m, 4H), 7.10–7.05 (m, 2H), 3.42 (s, 3H); ^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 145.3, 143.4, 137.1, 131.8, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.1, 127.7, 126.5, 124.5, 118.6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 320 Hz), 38.1; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -76.2 ; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, 384.0517 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 384.0526.

***N*-Methyl BARAC 195.**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **208** (192.1 mg, 0.501 mmol) in THF (1.0 mL). After the resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, KHMDS (0.50 M in toluene, 1.10 mL, 0.55 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min, and the reaction was

quenched with water (3 mL). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted diethyl ether (2 mL), and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (2 mL $\times$ 2). The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:3) to afford the title compound (97.0 mg, 0.416 mmol, 83%) as a brown solid. R_f = 0.38 (hexane/diethyl ether = 1:3); M.p. decomp. (120 °C); IR (ATR, cm^{-1}): 2924, 1657, 1468, 1447, 1333, 1214, 1180, 1079, 1039, 761, 715, 630; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65–7.58 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 6H), 2.73 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.9, 156.6, 149.4, 130.0, 129.5, 129.4, 128.9, 128.2, 127.6, 126.5, 125.6, 122.31, 122.27, 109.5, 108.7, 38.8; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}$, 234.0919 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 234.0928.

One-Pot Synthesis of BARAC Derivatives.

General Procedure: One-Pot Formation of BARAC from the Corresponding Ketolactam.

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with ketolactam (1.0 equiv) and *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (1.0 equiv) in THF (0.17 M). After the resulting solution was cooled to -78 °C, KHMDS (0.50 M in toluene, 2.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for indicated time, and the reaction mixture was then treated with water. The mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted diethyl ether, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography.

Gram-Scale Synthesis of *N*-Methyl BARAC 195.

A flame-dried two-necked 500-mL flat-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and an inlet adapter with a three-way stopcock was charged with ketolactam **207** (1.65 g, 6.56 mmol) and *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (2.35 g, 6.56 mmol) in THF (39 mL). After the resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, KHMDS (0.50 M in toluene, 32.8 mL, 16.4 mmol) was added dropwise over 6 min. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, and then the reaction mixture was treated with water (80 mL) and diluted with diethyl ether (30 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted twice with diethyl ether (15 mL $\times$ 2). The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:3) to afford the *N*-methyl BARAC **195** (1.45 g, 6.22 mmol, 95%) as a brown solid.

N-*n*-Hexyl BARAC 206.

The title compound was obtained as a brown oil in 64% yield (59.9 mg, 0.197 mmol) from **209** (99.5 mg, 0.310 mmol) according to the above procedure (Reaction time: 1 h). R_f = 0.35 (hexane/diethyl ether = 1:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2956, 2928, 2858, 1667, 1466, 1449, 1354, 1213, 1097, 714; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62–7.54 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 4H), 7.41–7.34 (m, 2H), 3.05 (dt, 1H, J = 13.2, 7.8 Hz), 2.66 (ddd, 1H, J = 13.2, 8.0, 4.0 Hz), 1.56–1.50 (m, 1H), 1.45–1.17 (m, 7H), 0.85 (t, 3H, J = 6.8 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.8, 155.1, 149.7, 130.4, 129.4, 129.3, 128.8, 128.1, 127.8, 126.5, 125.9, 122.7, 122.4, 110.1, 109.3, 51.7, 31.5, 29.1, 26.3, 22.6, 14.1; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}$, 304.1701 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 304.1689.

***N*-Butenyl BARAC 211.**

The title compound was obtained as a brown oil in 84% yield (66.5 mg, 0.243 mmol) from **210** (84.8 mg, 0.291 mmol) according to the above procedure (Reaction time: 1 h). $R_f = 0.28$ (hexane/diethyl ether = 1:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3069, 2922, 1665, 1449, 1359, 1216, 915, 758, 732; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63–7.58 (m, 2H), 7.49–7.43 (m, 4H), 7.42–7.34 (m, 2H), 5.71 (ddt, 1H, $J = 17.6, 10.8, 6.8$ Hz), 5.09–5.01 (m, 2H), 3.15 (dt, 1H, $J = 13.2, 8.0$ Hz), 2.76 (ddd, 1H, $J = 14.0, 8.0, 5.0$ Hz), 2.36–2.24 (m, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.7, 154.9, 149.6, 134.9, 130.6, 129.5, 129.4, 128.9, 128.2, 127.9, 126.5, 126.1, 122.8, 122.3, 117.4, 110.1, 109.2, 51.2, 33.5; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}$, 274.1232 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 274.1232.

***N*-((3-Triisopropylsiloxy)propyl) BARAC 213.**

The title compound was obtained as a brown oil in 90% yield (83.9 mg, 0.193 mmol) from **212** (97.4 mg, 0.215 mmol) according to the above procedure (Reaction time: 2.5 h). $R_f = 0.21$ (hexane/diethyl ether = 2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2943, 2866, 1672, 1465, 1377, 1207, 1109, 882, 759, 682; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62–7.54 (m, 2H), 7.47–7.32 (m, 6H), 3.76 (ddd, 1H, $J = 10.8, 6.4, 4.8$ Hz), 3.62 (ddd, 1H, $J = 10.8, 6.4, 4.4$ Hz), 3.37 (dt, 1H, $J = 13.2, 7.8$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 13.2, 8.4, 4.8$ Hz), 1.83–1.70 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 1H), 1.10–0.88 (m, 21H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.1, 154.9, 149.7, 130.6, 129.4, 129.3, 128.8, 128.2, 127.9, 126.4, 126.0, 122.7, 122.3, 110.2, 109.1, 60.2, 48.4, 32.3, 18.1, 11.9; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}$, 434.2515 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 434.2517.

***N*-((3-Hydroxy)propyl) BARAC (220).**

A 30-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **213** (245 mg, 0.565 mmol) and THF (5.7 mL). After the resulting solution was cooled to 0 °C, 1.0 M THF solution of TBAF (0.85 mL, 0.85 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 2:1) to afford the title compound (125 mg, 0.451 mmol, 80%) as a yellow solid. R_f = 0.35 (hexane/diethyl ether = 2:1); M.p. 87–88 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3387, 2943, 2866, 1704, 1579, 1526, 1462, 1336, 1279, 1246, 1119, 1041, 750, 697; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.51 (td, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.40 (td, 1H, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.25 (td, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.70–6.62 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 4.66–4.60 (m, 2H), 3.43 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.27–2.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 151.5, 133.3, 131.9, 131.8, 130.8, 130.2, 128.0, 122.4, 116.4, 109.7, 108.1, 95.4, 92.2, 68.2, 44.5, 27.4; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, 278.1181 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 278.1192.

***N*-((11-Triisopropylsiloxy)undecyl) BARAC 215.**

The title compound was obtained as a brown oil in 91% yield (257 mg, 0.471 mmol) from **214** (291 mg, 0.516 mmol) according to the above procedure (Reaction time: 1.5 h, KHMDS 3.0 equiv, PhNTf_2 1.5 equiv). R_f = 0.26 (hexane/diethyl ether = 2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2923, 2854, 1667, 1465, 1450, 1362, 1053, 1029; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61–7.54 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 4H), 7.41–7.34 (m, 2H), 3.66 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.04 (dt, 1H, J = 13.6, 8.0 Hz), 2.70–

2.51 (m, 1H), 1.63–1.47 (m, 4H), 1.47–1.14 (m, 14H), 1.14–0.98 (m, 21H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.9, 155.2, 149.8, 130.5, 129.42, 129.39, 128.8, 128.1, 127.9, 126.5, 126.0, 122.7, 122.4, 110.1, 109.3, 63.6, 51.7, 33.2, 29.7, 29.62, 29.59, 29.3, 29.2, 26.7, 25.9, 18.2, 12.1 (one aliphatic carbon signal is missing due to overlapping); HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{Si}$, 546.3767 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 546.3768.

N-((11-Hydroxy)undecyl) BARAC (221).

A 10-mL screw-capped test tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **215** (56.3 mg, 0.103 mmol) and THF (0.31 mL). After the resulting solution was cooled to 0 °C, 1.0 M THF solution of TBAF (0.31 mL, 0.31 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 160 min. The reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:5) to afford the title compound (24.5 mg, 62.9 μmol , 61%) as a brown oil. R_f = 0.24 (hexane/diethyl ether = 1:5); IR (ATR, cm^{-1}): 3422, 2926, 2854, 1667, 1465, 1450, 1362, 1053, 761; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61–7.54 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 4H), 7.40–7.33 (m, 2H), 3.61 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.04 (dt, 1H, J = 13.6, 8.0 Hz), 2.70–2.61 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.60–1.45 (m, 4H), 1.39–1.13 (m, 14H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.9, 155.17, 149.7, 130.5, 129.4, 129.4, 128.8, 128.1, 127.8, 126.5, 125.9, 122.7, 122.4, 110.1, 109.3, 63.1, 51.7, 32.9, 29.62, 29.55, 29.49, 29.3, 29.1, 26.6, 25.8; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2$, 390.2433 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 390.2415.

N-Allyl BARAC 217.

The title compound was obtained as a brown solid in 68% yield as a mixture with tetracyclic compound **218** in 10% yield (44.1 mg, the ratio was determined by ^1H NMR.) from ketolactam **216** (60.3 mg, 0.217 mmol) according to the above procedure (Reaction conditions: $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min). The spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁸⁵

Synthesis of a Coumarin-Tethered BARAC.

5-((11-Hydroxy)undecyl)dibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (225).

A 30-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with TIPS ether **214** (1.07 g, 1.90 mmol) and THF (4.7 mL). To the resulting solution was added 1.0 M THF solution of TBAF (5.7 mL, 5.7 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (diethyl ether) to afford the title compound (0.682 g, 1.67 mmol, 88%) as a yellow oil, which solidified on standing in a refrigerator. $R_f = 0.32$ (diethyl ether); IR (ATR, cm^{-1}): 3438, 2927, 2854, 1688, 1650, 1595, 1482, 1454, 1392, 771, 747, 720; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47–7.36 (m, 3H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07–7.01 (m, 1H), 4.57 (ddd, 1H, $J = 13.2, 9.6, 6.4$ Hz), 4.32 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 3.83 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.23 (ddd, 1H, $J = 13.2, 9.6, 4.8$ Hz), 1.58–1.16 (m, 19H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.8, 169.8, 140.6, 137.0, 136.0, 133.2, 132.4, 130.2, 129.4, 129.2, 128.8, 128.2, 127.9, 127.4, 63.2, 50.2, 49.8, 32.9, 29.6, 29.49, 29.46, 29.3, 27.9, 27.2, 25.8 (one aliphatic carbon signal is missing due to overlapping); HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_3$, 408.2539 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 408.2558.

5-((11-Azido)undecyl)dibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (226).

A 10-mL screw-capped test tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with alcohol **225** (300.2 mg, 0.737 mmol) and dichloromethane (1.8 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C, methanesulfonyl chloride (63 µL, 0.81 mmol) and triethylamine (154 µL, 1.11 mmol) was added successively. After the resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 min, the mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude mesylate, which was used directly in the next step without further purification.

A 10-mL screw-capped test tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with the crude mesylate (368 mg) and DMF (2.8 mL). To the resulting solution was added sodium azide (96.9 mg, 1.48 mmol), and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 h, at which time the reaction mixture was treated with water and diluted with diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether three times. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 2:1) to afford the title compound (0.268 g, 0.620 mmol, 84%) as a yellow oil, which solidified on standing in a refrigerator. R_f = 0.20 (hexane/diethyl ether = 2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2855, 2095, 1689, 1653, 1595, 1453, 1279, 770, 746, 719; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46–7.36 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07–7.01 (m, 1H), 4.57 (ddd, 1H, J = 16.0, 10.0, 6.0 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 3.29–3.19 (m, 3H), 1.64–1.16 (m, 18H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.7, 169.8, 140.7, 137.0, 136.1, 133.2, 132.4, 130.2, 129.4, 129.2, 128.8, 128.2, 127.9, 127.4, 51.6, 50.2, 49.9, 29.5, 29.3, 29.2, 28.9, 27.9, 27.2, 26.8 (two aliphatic carbon signals are missing due

to overlapping); HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₂₆H₃₃N₄O₂, 433.2604 [M+H]⁺; found, 433.2599.

5-(11-(4-(2-Oxo-2*H*-chromen-7-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)undecyl)dibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (228).⁸⁴

A 10-mL screw-capped test tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with azide **226** (232 mg, 0.536 mmol), 7-ethynylcoumarin (**227**) (93.2 mg, 0.55 mmol), and THF (4.1 mL). To the resulting solution was added the aqueous solution of CuSO₄·5H₂O (67.2 mg, 0.27 mmol in 0.55 mL distilled H₂O) and the aqueous of sodium ascorbate (106 mg, 0.54 mmol in 0.55 mL distilled H₂O). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 19.5 h, at which time the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with diethyl ether. The aqueous layer was extracted twice with diethyl ether/THF = 1:1 and once with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/methyl acetate = 1:1) to afford the title compound (287 mg, 0.476 mmol, 89%) as a pale green solid. *R*_f = 0.18 (diethyl ether); M.p. 117–120 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2927, 2855, 1733, 1688, 1649, 1621, 1453, 1103, 938, 845, 771; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.84 (m, 2H), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.45–7.37 (m, 3H), 7.32–7.24 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.07–7.02 (m, 1H), 6.42 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.57 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 10.0, 6.8 Hz), 4.43 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.32 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 3.83 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 3.28–3.18 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 2H), 1.40–1.15 (m, 16H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.8, 169.8, 160.9, 154.6, 146.2, 143.2, 140.6, 137.0, 136.0, 134.6, 133.2, 132.3, 130.2, 129.3, 129.2, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.4, 121.9, 120.7, 118.5, 116.5, 113.5, 50.8, 50.1, 49.8, 30.4, 29.41, 29.38, 29.32, 29.2, 29.0,

27.9, 27.1, 26.6; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₃₇H₃₉N₄O₄, 603.2971 [M+H]⁺; found, 603.2975.

5-(11-(4-(2-Oxo-2*H*-chromen-7-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)undecyl) BARAC 229.

The title compound was obtained as a pale yellow solid in 51% yield (26.0 mg, 44.5 μmol) from **228** (52.5 mg, 87.1 μmol) according to the above procedure (Reaction time: 4 h, KHMDS 4.0 equiv, PhNTf₂ 2.0 equiv). *R*_f = 0.21 (diethyl ether); M.p. decomp. (155 °C); IR (ATR, cm⁻¹): 2925, 2854, 1733, 1661, 1621, 1465, 1449, 1225, 1101, 938, 846, 758, 626; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87–7.83 (m, 2H), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.61–7.51 (m, 3H), 7.48–7.33 (m, 6H), 6.43 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 4.42 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.08–2.99 (m, 1H), 2.70–2.61 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.41–1.13 (m, 16H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.9, 160.9, 155.1, 154.6, 149.7, 146.2, 143.2, 134.5, 130.4, 129.42, 129.36, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 126.5, 125.9, 122.7, 122.4, 121.9, 120.7, 118.5, 116.5, 113.5, 110.1, 109.3, 51.6, 50.7, 30.4, 29.52, 29.48, 29.41, 29.2, 29.10, 29.07, 26.62, 26.57; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₃₇H₃₇N₄O₃, 585.2866 [M+H]⁺; found, 585.2864.

Preparation of Ketolactams.

5-*n*-Hexyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole.

A flame-dried 50-mL two-necked tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and a three-way stopcock was charged with indole **190** (604 mg, 2.94 mmol) and THF (9 mL). To the resulting suspension was added potassium *tert*-butoxide (366 mg, 3.23 mmol), and the reaction was stirred at room temperature for 1 h, at which time 1-bromohexane (0.50 mL, 3.5 mmol) was added to the mixture. After stirring at reflux for 14 h, the reaction mixture was treated with water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether three times.

The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 5:1) to afford the title compound (421.3 mg, 1.46 mmol, 50%) as a brown solid, whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.⁸⁷

5-Butenyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole.

A flame-dried 20-mL two-necked tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and a three-way stopcock was charged with sodium hydride (93.9 mg, 2.35 mmol) and DMF (2.0 mL). To the resulting solution was added a solution of indole **190** (439 mg, 2.14 mmol) in DMF (5.0 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, at which time 4-bromo-1-butene (216 μ L, 2.14 mmol) was added to the suspension. After stirring at room temperature for 49 h, the reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether three times. The combined organic extracts were washed with brine three times, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 5:1) to afford the title compound (65.2 mg, 0.251 mmol, 12%) as a pale yellow solid. R_f = 0.40 (hexane/dichloromethane = 5:1); M.p. 41–42 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 3056, 1609, 1526, 1497, 1461, 1439, 1347, 1017, 916, 735; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77–7.62 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 7.2, 7.2 Hz), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 1H), 5.88 (ddt, 1H, J = 17.2, 10.0, 6.8 Hz), 5.19–5.11 (m, 1H), 5.09–5.04 (m, 1H), 4.50 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.73 (s, 2H), 2.67 (dt, 2H, J = 7.2, 6.8 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.4, 144.2, 141.4, 135.5, 134.7, 126.7, 125.7, 124.7, 124.5,

121.4, 120.8, 119.8, 119.3, 117.8, 117.4, 110.1, 44.4, 35.1, 30.2; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₁₉H₁₈N, 260.1439 [M+H]⁺; found, 260.1444.

5-((3-Triisopropylsiloxy)propyl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole.

A flame-dried 20-mL two-necked tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and a three-way stopcock was charged with sodium hydride (91.8 mg, 2.30 mmol) and DMF (2.0 mL). To the resulting solution was added a solution of indole **190** (430 mg, 2.10 mmol) in DMF (5.0 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, at which time 1-bromo-3-(triisopropylsiloxy)propane (629 mg, 2.1 mmol) was added to the suspension. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether three times. The combined organic extracts were washed with brine three times, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 5:1) to afford the title compound (471 mg, 1.12 mmol, 53%) as a pale yellow solid. *R*_f = 0.39 (hexane/dichloromethane = 5:1); M.p. 46–47 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2942, 2891, 2865, 1610, 1462, 1384, 1347, 1099, 1069, 882; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 4.60 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.82 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz), 3.73 (s, 2H), 2.17–2.08 (m, 2H), 1.21–1.03 (m, 21H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.3, 144.4, 141.5, 135.5, 126.7, 125.6, 124.7, 124.2, 121.2, 120.5, 119.6, 119.1, 118.1, 110.2, 60.5, 41.7, 34.2, 30.3, 18.2, 12.1; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₂₇H₃₈NOSi, 420.2723 [M+H]⁺; found, 420.2706.

11-(Triisopropylsiloxy)undecyl bromide.

A 300-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with 11-bromo-1-undecanol (2.06 g, 8.22 mmol), imidazole (1.40 g, 20.6 mmol), and dichloromethane (42 mL). To the solution was added triisopropylsilyl chloride (1.92 mL, 9.0 mmol) dropwise. After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 9:1) to afford the title compound (3.27 g, 8.02 mmol, 98%) as a colorless oil. R_f = 0.29 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2864, 1462 1346, 1103, 882, 735, 680; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.66 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.85 (tt, 2H, J = 6.8, 6.8 Hz), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.46–1.38 (m, 2H), 1.37–1.24 (m, 12H), 1.14–0.99 (m, 21H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 63.6, 34.2, 33.2, 33.0, 29.7, 29.62, 29.60, 29.57, 28.9, 28.3, 26.0, 18.2, 12.2; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{BrOSi}$, 408.2246 $[\text{M}]^+$; found, 408.2238.

5-((11-Triisopropylsiloxy)undecyl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole.

A flame-dried 50-mL two-necked tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and a three-way stopcock was charged with sodium hydride (72.0 mg, 1.8 mmol) and DMF (1.8 mL). To the resulting solution was added the solution of indole **190** (326 mg, 1.59 mmol) in DMF (4.5 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, at which time 11-(triisopropylsiloxy)undecyl bromide (0.70 g, 1.7 mmol) was added to the suspension. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was treated with water, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were

washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 5:1) to afford the title compound (611 mg, 1.15 mmol, 72%) as a yellow oil. R_f = 0.33 (hexane/dichloromethane = 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2864, 1462, 1103, 882, 735, 681; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (dd, 2H, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.16–7.10 (m, 1H), 4.42 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.73 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.91 (tt, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.47–1.37 (m, 2H), 1.36–1.19 (m, 12H), 1.13–1.00 (m, 21H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.4, 144.3, 141.4, 135.6, 126.7, 125.8, 124.7, 124.2, 121.2, 120.5, 119.6, 119.2, 117.9, 110.1, 63.6, 45.0, 33.2, 31.0, 30.3, 29.73, 29.67, 29.61, 29.58, 29.56, 27.2, 25.9, 18.2, 12.2; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{NOSi}$, 532.3975 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 532.3975.

5-Allyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole.

The title compound was obtained as a white solid in 51% yield (628 mg, 2.56 mmol) from indole **190** (1.03 g, 5.0 mmol) according to the reported in the literature.^{82a}

5-*n*-Hexyldibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (209).

The title compound was obtained as a pale yellow solid in 62% yield (301 mg, 0.937 mmol) from the corresponding indole (421 mg, 1.50 mmol) according to the synthesis of **207**. R_f = 0.29 (hexane/diethyl ether = 1:1); M.p. 107–108 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2957, 2926, 2859, 1682, 1652, 1594, 1370, 1309, 1106, 771, 748, 725; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46–7.37 (m, 3H), 7.31–7.24 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 1H), 7.07–7.02 (m, 1H), 4.57 (ddd, 1H, J = 13.2, 10.0, 6.4 Hz), 4.33 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.24 (ddd, 1H, J = 13.2, 9.6,

5.0 Hz), 1.60–1.37 (m, 2H), 1.35–1.17 (m, 6H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.7, 169.8, 140.6, 137.0, 136.0, 133.2, 132.4, 130.2, 129.4, 129.2, 128.8, 128.2, 127.9, 127.4, 50.2, 49.8, 31.5, 27.9, 26.9, 22.6, 14.1; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$, 322.1807 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 322.1812.

5-Butenyldibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (210).

The title compound was obtained as a pale yellow solid in 90% yield (194 mg, 0.666 mmol) from the corresponding indole (194 mg, 0.736 mmol) according to the synthesis of **207**. $R_f = 0.22$ (hexane/diethyl ether = 1:1); M.p. 99–101 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2923, 2853, 1683, 1646 1453, 1366, 1274, 775, 745; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (ddd, 1H, $J = 8.0, 8.0, 1.6$ Hz), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.07–7.01 (m, 1H), 5.73 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.0, 6.8$ Hz), 5.10–5.05 (m, 1H), 5.05–5.01 (m, 1H), 4.79 (dt, 1H, $J = 13.6, 7.6$ Hz), 4.38 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 3.35 (ddd, 1H, $J = 13.6, 7.6, 5.4$ Hz), 2.36–2.15 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.5, 170.1, 140.5, 136.8, 136.0, 134.9, 133.3, 132.5, 130.3, 129.6, 129.2, 128.8, 128.2, 127.8, 127.5, 117.8, 50.2, 49.4, 32.2; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 292.1338 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 292.1332.

5-((3-Triisopropylsiloxy)propyl)dibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (212).

The title compound was obtained as a pale yellow solid in 80% yield (323 mg, 0.716 mmol) from the corresponding indole (375 mg, 0.894 mmol) according to the synthesis of **207**. $R_f = 0.35$ (hexane/diethyl ether = 1:1); M.p. 85–86 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 2943, 2867, 1681 1645, 1453, 1391, 1106, 883, 678; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47–7.37 (m, 3H), 7.31–7.23 (m, 1H), 7.22–7.13 (m, 3H), 7.07–7.02 (m, 1H), 4.75–4.66 (m, 1H), 4.32 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 3.83 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 3.74–3.63 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 1H), 1.85–1.63 (m, 2H), 1.11–0.93 (m, 21H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4, 169.8, 140.7, 136.9, 135.8, 133.2, 132.3, 130.2, 129.4, 129.1, 128.7, 128.1, 127.8, 127.4, 60.8, 49.8, 47.4, 31.2, 18.0, 11.9; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for C₂₇H₃₈NO₃Si, 452.2621 [M+H]⁺; found, 452.2605.

5-((11-Triisopropylsiloxy)undecyl)dibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (214).

The title compound was obtained as a pale brown solid in 62% yield (383 mg, 0.679 mmol) from the corresponding indole (584 mg, 1.10 mmol) according to the synthesis of **207**. R_f = 0.29 (hexane/diethyl ether = 2:1); M.p. 67–68 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2928, 2863, 1690, 1656, 1596, 1455, 1387, 1103, 882, 680; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47–7.36 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.07–7.00 (m, 1H), 4.56 (ddd, 1H, J = 13.2, 10.4, 6.4 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.23 (ddd, 1H, J = 13.2, 10.0, 4.8 Hz), 1.57–1.36 (m, 4H), 1.35–1.17 (m, 14H), 1.14–0.97 (m, 21H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.7, 169.8, 140.7, 137.0, 136.0, 133.2, 132.4, 130.2, 129.4, 129.2, 128.8, 128.2, 127.9, 127.4, 63.7, 50.2, 49.9, 33.2, 29.7, 29.6, 29.4, 28.0, 27.2, 26.0, 18.2, 12.2 (two aliphatic carbon signals are missing due to overlapping); HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for C₃₅H₅₄NO₃Si, 564.3873 [M+H]⁺; found, 564.3886.

5-Allyldibenzo[*b,f*]azocine-6,12(5*H*,11*H*)-dione (216).

The title compound was obtained as a pale yellow solid in 99% yield (137 mg, 0.494 mmol) from the corresponding indole (122 mg, 0.497 mmol) according to the synthesis of **207**. R_f = 0.23 (hexane/diethyl ether = 1:1); M.p. 89–91 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2910, 1687, 1649, 1453, 1384, 1280, 1025, 778, 746, 668; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47–7.36 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.07–7.02 (m, 1H), 5.85 (ddt, 1H, J = 17.6, 10.0, 6.8 Hz), 5.17–5.08 (m, 2H), 4.98 (dd, 1H, J = 14.4, 6.8 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.00

(dd, 1H, $J = 14.4, 6.8$ Hz), 3.82 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 169.6, 140.2, 136.6, 135.9, 133.1, 132.5, 131.9, 130.4, 129.5, 129.3, 128.9, 128.2, 128.1, 127.4, 120.4, 52.8, 49.7; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 278.1181 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 278.1183.

3-5. 参考文献

70. (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 13. (c) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249. (d) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (e) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (f) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252. (g) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302. (h) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905. (i) Tang, W.; Becker, M. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013.
71. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
72. (a) Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
73. Blomquist, A. T.; Liu, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2153.
74. Wittig, G.; Krebs, A. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260.
75. Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
76. (a) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974. (b) Chang, P. V.; Prescher, J. A.; Sletten, E. M.; Baskin, J. M.; Miller, I. A.; Agard, N. J.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 1821. (c) Debets, M. F.; van der Doelen, C. W. J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1168. (d) ref. 35b. (e) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 666. (f) Debets, M. F.; Van Berkel, S. S.; Dommerholt, J.; Dirks, A. J.; Rutjes, F. P. J. T.; Van Delft, F. L. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805. (g) McKay, C. S.; Finn, M. G. *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1075. (h) Agarwal, P.; Bertozzi, C. R. *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 176. (i) Dommerholt, J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F.

-
- L. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 16. (j) Pickens, C. J.; Johnson, S. N.; Pressnall, M. M.; Leon, M. A.; Berkland, C. J. *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29*, 686. (k) *ref.* 1k.
77. Ni, R.; Mitsuda, N.; Kashiwagi, T.; Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1190.
78. (a) *ref.* 35a. (b) Codelli, J. A.; Baskin, J. M.; Agard, N. J.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11486. (c) Sletten, E. M.; Nakamura, H.; Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11799.
79. (a) Ning, X.; Guo, J.; Wolfert, M. A.; Boons, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253. (b) Mbua, N. E.; Guo, J.; Wolfert, M. A.; Steet, R.; Boons, G. J. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1912. (c) Sanders, B. C.; Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbua, N. E.; Arumugam, S.; Guo, J.; Boltje, T. J.; Popik, V. V.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 949. (d) Terzic, V.; Pousse, G.; Méallet-Renault, R.; Grellier, P.; Dubois, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8542.
80. (a) Dommerholt, J.; Schmidt, S.; Temming, R.; Hendriks, L. J. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Van Hest, J. C. M.; Lefeber, D. J.; Friedl, P.; Van Delft, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9422. (b) *ref.* 35c.
81. (a) Debets, M. F.; Van Berkel, S. S.; Schoffelen, S.; Rutjes, F. P. J. T.; Van Hest, J. C. M.; Van Delft, F. L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 97. (b) Kuzmin, A.; Poloukhine, A.; Wolfert, M. A.; Popik, V. V. *Bioconjug. Chem.* **2010**, *21*, 2076. (c) Campbell-Verduyn, L. S.; Mirfeizi, L.; Schoonen, A. K.; Dierckx, R. A.; Elsinga, P. H.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11117. (d) Debets, M. F.; Prins, J. S.; Merks, D.; van Berkel, S. S.; van Delft, F. L.; van Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5031.
82. (a) Jewett, J. C.; Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3688. (b) Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5937. (c) Gordon, C. G.; Mackey, J. L.; Jewett, J. C.; Sletten, E. M.; Houk, K. N.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,

9199.

83. Chadwick, R. C.; Van Gyzen, S.; Liogier, S.; Adronov, A. *Synthesis* **2014**, 46, 669.
84. MOFO: (a) Agard, N. J.; Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 644.
- DIMAC: (b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3097.
- Sondheimer diyne: (c) Kii, I.; Shiraishi, A.; Hiramatsu, T.; Matsushita, T.; Uekusa, H.; Yoshida, S.; Yamamoto, M.; Kudo, A.; Hagiwara, M.; Hosoya, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4051. (d) Lau, Y. H.; Wu, Y.; Rossmann, M.; Tan, B. X.; de Andrade, P.; Tan, Y. S.; Verma, C.; McKenzie, G. J.; Venkitaraman, A. R.; Hyvönen, M.; Spring, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15410.
- TMDIBO: (e) Stöckmann, H.; Neves, A. A.; Stairs, S.; Ireland-Zecchini, H.; Brindle, K. M.; Leeper, F. J. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 932.
- S-DIBO: (f) Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbua, N. E.; Flanagan-Steet, H. R.; Wolfert, M. A.; Steet, R.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5381.
- COMBO: (g) Varga, B. R.; Kállay, M.; Hegyi, K.; Béni, S.; Kele, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 822.
- TMTH: (h) de Almeida, G.; Sletten, E. M.; Nakamura, H.; Palaniappan, K. K.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2443.
- PYRROC: (i) Gröst, C.; Berg, T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3866.
- SNO-OCT: (j) Burke, E. G.; Gold, B.; Hoang, T. T.; Raines, R. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 8029.
85. Chigrinova, M.; McKay, C. S.; Beaulieu, L.-P. B.; Udachin, K. A.; Beauchemin, A. M.; Pezacki, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3436.

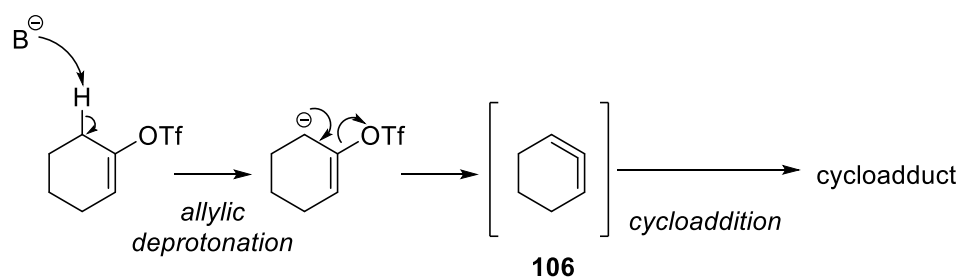
-
86. Cao, Y.; Galoppini, E.; Reyes, P. I.; Lu, Y. *Langmuir* **2013**, *29*, 7768.
87. Yan, R.; Qian, X.; Jiang, Y.; He, Y.; Hang, Y.; Hou, L. *Dye. Pigment.* **2017**, *141*, 93.

第4章

マグネシウムアミドを用いる シクロアレンの脱プロトンの発生と 分子内反応への展開

4-1. 緒言

1,2-シクロヘキサジエン(シクロアレン) (**106**)は、連続した二重結合を環内に有する、ひずみ中間体である。このシクロアレンも、論文として初めて報告されたのが 1966 年であるにもかかわらず、Fig. 1-4-1-2 で示したように、網羅的な反応性の研究は不十分である。報告数が少ない原因として、シクロヘキシンと同様に、基質の合成に多くの工程を要することが挙げられる。そこで、2 章で開発した脱プロトンの発生法をシクロアレンにも適用すれば、合成研究の足掛かりになると考えた。エノールトリフラートから、1,2-シクロヘキサジエン(**106**)が発生するためには、塩基による脱プロトンがアルケニル位ではなく、アリル位で進行する必要がある(Scheme 4-1-1)。



Scheme 4-1-1

そこで、本研究では、これまでのアルケニル位での脱プロトンを抑制するために、脱プロトンが起きるアルケニル位の α 位にメチル基を導入したエノールトリフラートを基質として用い、シクロアレン中間体の発生を試みた。塩基としてマグネシウムアミドを用い、系中で発生するアニオン種の反応性を下げることで、中間体への副反応を抑制し、従来と比べ短段階かつ、高収率でのシクロアレン発生をめざした。

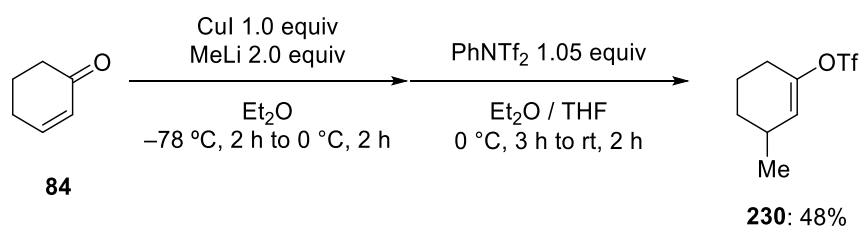
以降の 4-2-1 では、メチル基を一つ導入したエノールトリフラートに対し、種々の金属アミドを作用させ、塩基のかさ高さや立体構造が、シクロアルキンおよびシクロアレン中間体の発生比におよぼす影響について調べた。この際、発生効率は 1,3-ジフェニル

イソベンゾフラン(**58**)との[4+2]付加環化反応で得られた付加体をもとに判断した。4-2-2では、二つのメチル基を導入したエノールトリフラートを基質として用いた。4-2-1での検討と比べ、さらに塩基との立体障害を大きくすることで、アリル位での選択的な脱プロトンをめざした。また、得た付加環化体の構造決定についても詳細を記述した。4-2-3では、4,4-ジメチル-1,2-シクロヘキサジエンが示す反応性を明らかにする目的で、スチレンとの[2+2]、ニトロンの[3+2]付加環化反応を検討した。4-2-4では、シクロアレシ中間体の分子内反応による捕捉を目指した。

4-2. 結果と考察

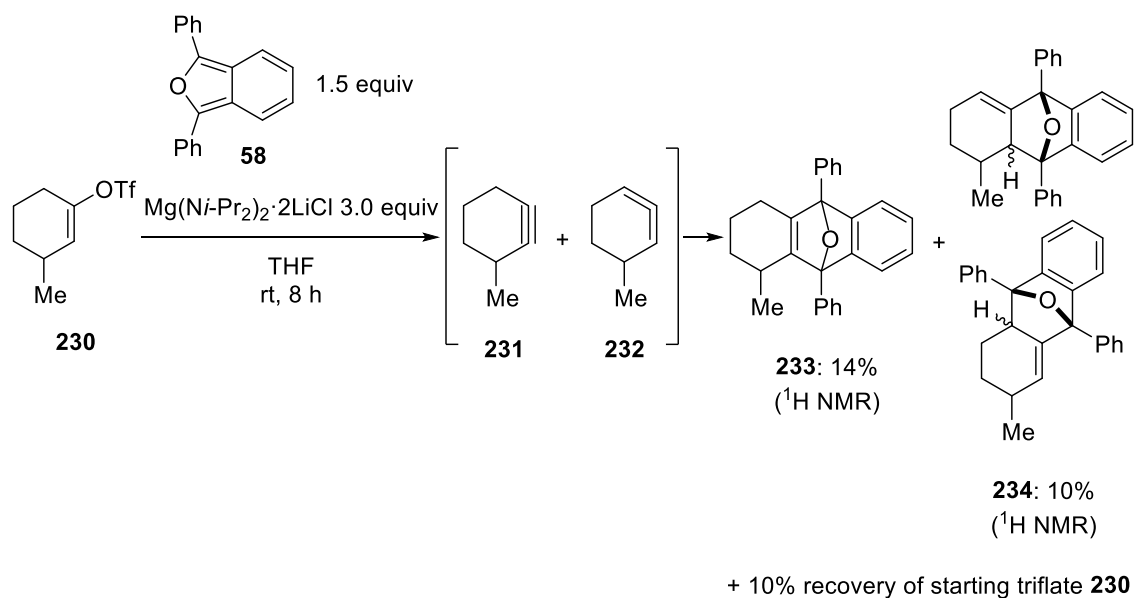
4-2-1. 1 置換エノールトリフラートを用いる, シクロアレン発生の検討

まず, 基質としてエノールトリフラート **230** を合成した。2-シクロヘキセノン(**84**)に対しジエチルエーテル中, 有機銅アート反応剤による 1,4-付加反応⁸⁸と, 続くトリフル化を行い, **230** を得た(Scheme 4-2-1-1)。



Scheme 4-2-1-1

1 置換エノールトリフラート **230** に対し, 種々の金属アミドを用いて, シクロアレン中間体の発生を試みた。なお, シクロアレン中間体 **232** も室温では単離できないため, その発生効率は 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(**58**)との付加体の収率をもとに判断した。まず, **230** および 1.5 当量のイソベンゾフラン **58** の THF 溶液に対し, 室温で 3.0 当量の $\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を加えた(Scheme 4-2-1-2)。その結果, **230** を 10%回収するとともに, シクロアルキン **231** との付加体 **233** だけでなく, 目的のシクロアレン **232** との付加体 **234** も生成した。この結果は, 2 章でのシクロアルキン発生において, 脱プロトンがアルケニル位のみで進行していたのに対し, **230** に導入したメチル基と塩基の立体障害により, アリル位でも脱プロトンが進行したことを示唆している。

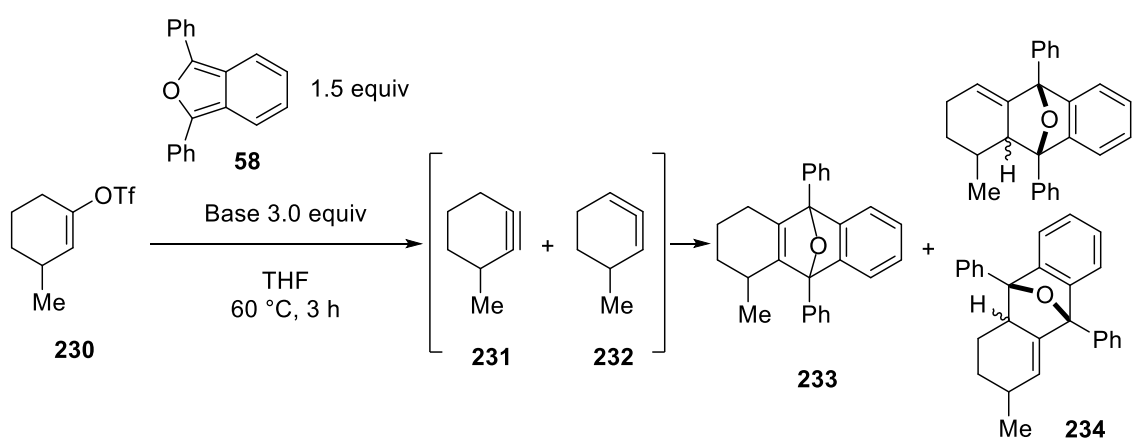


Scheme 4-2-1-2

次に、基質のエノールトリフラー **230** を消失させるため、60 °Cまで昇温し、シクロアレンの発生を試みた(Table 4-2-1-1)。その結果、 $\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いると、エノールトリフラー **230** は消失し、シクロアルキン **231** との付加体 **233** および、シクロアレン **232** との付加体 **234** を 2:1 の比の混合物として、収率 51%で得た(entry 1)。同様に、イソプロピル基をエチル基に変えた $\text{Mg}(\text{NEt}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いた場合でも、2:1 の比で付加体 **233** と **234** を得た(entry 2)。これに対し、アミド部分の立体構造をよりかさ高くした、 $\text{Mg}(\text{Ni-Prt-Bu})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いたところ、目的の付加環化体 **233** と **234** は全く得られなかった(entry 3)。これは、窒素原子の隣接位が立体的にかさ高く、塩基がエノールトリフラーへ接近できなかったことが原因であると考えられる。次に、環状のアミド構造を有するマグネシウムアミドを用いて検討した。シクロヘキシン発生に最適であった $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いたところ、収率は向上し、付加体 **233** と **234** をあわせて収率 73%で得た(entry 4)。一方、TMP 基を一つ有する、Knochel-Hauser 塩基を用いた場合、塩基性が足りず、エノールトリフラー **230** を 82%回収した(entry 5)。最後に、カウンター

カチオンの効果を調べるために、同じアミド構造を有するリチウムアミドを用いた。その結果、LDA を作用させると、 $\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2) \cdot 2\text{LiCl}$ を用いた場合と、同等の結果を得た (entry 6)。しかし、LiTMP を用いるとシクロアレン **232** が優先して発生し、シクロアルキン **231** との比は約 1:3 であった (entry 7)。

Table 4-2-1-1



Entry	Base	Yield of 233 (%) ^a	Yield of 234 (%) ^a
1	$\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$	34	17
2	$\text{Mg}(\text{NEt}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$	22	12
3 ^b	$\text{Mg}(\text{Ni-Pr}^t\text{-Bu})_2 \cdot 2\text{LiCl}$	— ^e	— ^e
4	$\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$	38	35
5 ^c	$\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$	— ^e	— ^e
6 ^d	LDA	48	14
7 ^d	LiTMP	13	33

^a The yields were determined by ¹H NMR spectra with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

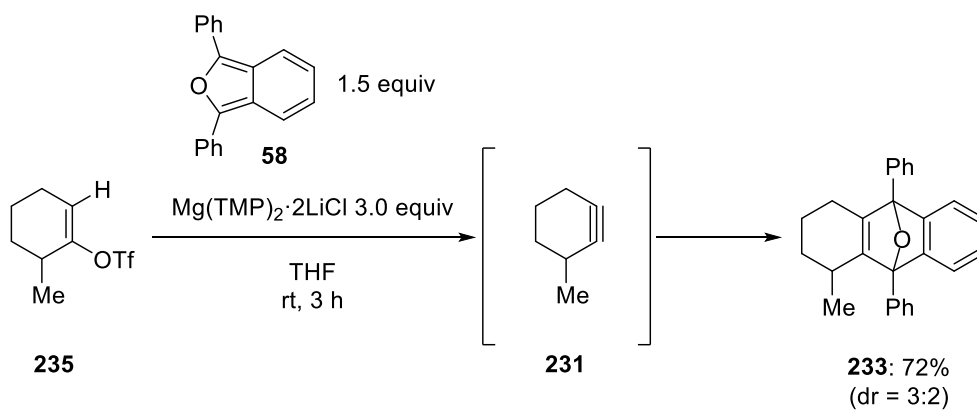
^b Recovery of **230**: 8%.

^c Recovery of **230**: 82%.

^d Reaction conditions: 0 °C, 30 min.

^e Not observed.

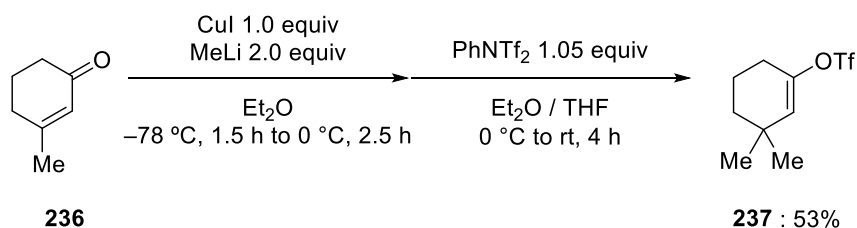
なお、この検討の際シクロアルキン **231** との付加体 **233** を特定する方法として、第 2 章で開発した発生法を用いた。すなわち、6 位にメチル基を導入したエノールトリフラーテ **235**⁸⁹ に対し、 $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を作用させることにより、シクロアルキン **231** を選択的に発生させた (Scheme 4-2-1-3)。その結果、目的の **233** をジアステレオ比 3:2 の混合物として収率 72% で単離し、得られた ^1H NMR スペクトルにおいて、0.60 および 0.73 ppm のメチル基のダブルレットが確認できた。



Scheme 4-2-1-3

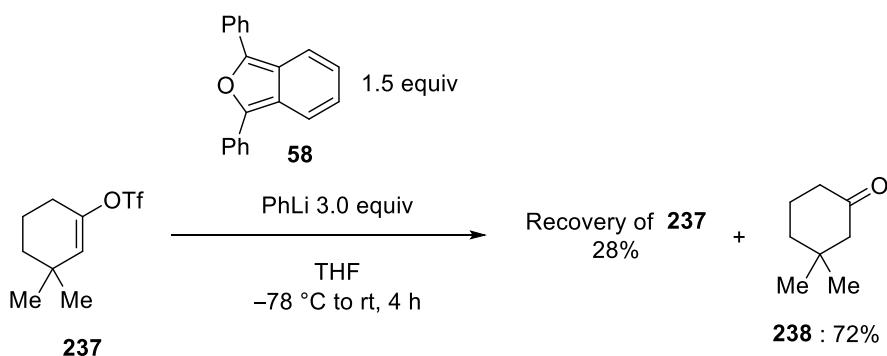
4-2-2. 2 置換エノールトリフラートを用いる, シクロアレンの選択的発生を検討

エノールトリフラート **230** から, シクロアレン中間体が発生した知見をふまえ, 次に, さらにメチル基を導入したエノールトリフラート **237** を基質として, シクロアレンの選択的な発生をめざした。エノールトリフラート **237** は, **230** と同様に, 3-メチル-2-シクロヘキセノン(**236**)から, 1 段階で合成した(Scheme 4-2-2-1)。



Scheme 4-2-2-1

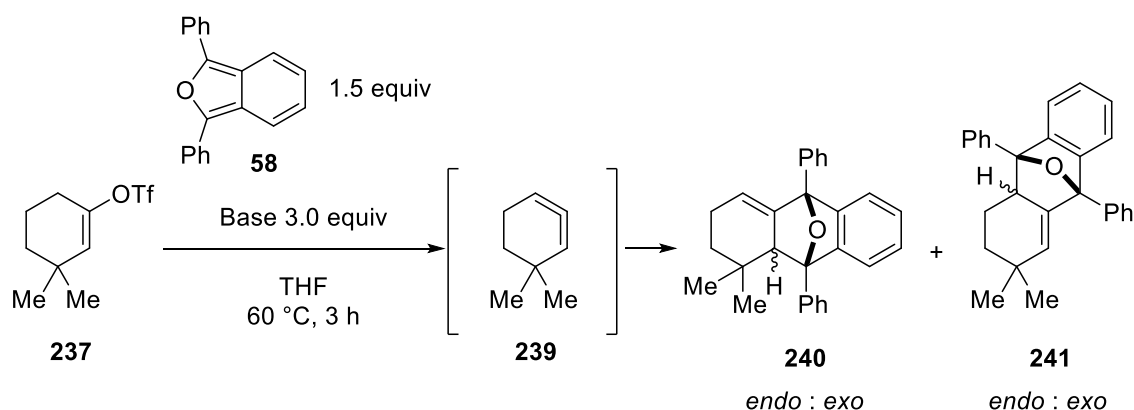
エノールトリフラート **237** を用いて, シクロアレンの発生を試みた。まず, 塩基としてフェニルリチウムを作用させたところ, エノールトリフラート **237** を 28%回収するとともに, 3,3-ジメチルシクロヘキサノン(**238**)を収率 72%で得た(Scheme 4-2-2-2)。 **238** が生成した原因は, フェニルリチウムの求核性が高く, **237** のトリフラート基の硫黄原子に対する求核攻撃が進行したからであると考えられる。



Scheme 4-2-2-2

次に, Table 4-2-1-1 において高収率であった 2 種のマグネシウムビスアミドを用いて, 60 °Cまで昇温し, シクロアレンの発生を試みた(Table 4-2-2-1)。はじめに, $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いたところ, 望み通りアリル位での脱プロトンが進行し, 4,4-ジメチル-1,2-シクロヘキサジエン(**239**)との付加体 **240** および **241** を収率 87%で得た(entry 1)。この結果は, 2つのメチル基の立体障害によって, アルケニル位での脱プロトンが完全に抑制され, アリル位での選択的な脱プロトンが進行したことを示唆している。また, LDA 由来の $\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いると収率は向上し, 付加体 **240** および **241** を定量的に得た(entry 2)。この収率は, シクロヘキシン(**54**)をイソベンゾフラン **58** で捕捉した場合と比べると, 30%以上高い値である。この要因の一つとして, 発生する中間体の安定性が考えられる。すなわち, シクロヘキシン(**54**)は三重結合の sp 炭素 2 つがひずんでいるのに対し, シクロアレン **239** は 1 つの sp 炭素しかひずんでいない。よって, 分子全体で考えると, シクロアレンのひずみの方が小さくなり, イソベンゾフランとの付加環化反応が高収率で進行したと考えられる。また, この[4+2]付加環化反応では, 位置選択性はほぼ発現せず, **239** の二つある二重結合のうち, メチル基に近い側の二重結合で反応が進行した付加体 **240** がわずかに優先して生成した。この結果は, Guitián らの先行研究において, 同じイソベンゾフラン **58** との反応が, より立体的に込み合った二重結合で優先して進む結果と一致している^{42b}。

Table 4-2-2-1



Entry	Base	240 (%) endo : exo	241 (%) (endo : exo)
1	Mg(TMP) ₂ ·2LiCl	49 (34 : 15)	38 (28 : 10)
2	Mg(Ni-Pr ₂) ₂ ·2LiCl	55 (36 : 19)	45 (26 : 19)

The yields were determined by ¹H NMR spectra with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

また、4,4-ジメチル-1,2-シクロヘキサジエン(**239**)との付加体 **240** および **241** の構造は、Gutián らの先行研究における、1,2-シクロヘキサジエン(**106**)とイソベンゾフラン **58** との付加体のスペクトルを参考に、¹H NMR により決定した(Fig. 4-2-2-1) ^{42b}。まず、付加体 **240** と **241** は、アルケニル位のプロトンのカップリング様式の違いから判断した。すなわち、アリル位のメチンプロトンとのみカップリングし、ダブルットで観測された 2 種の化合物を付加体 **241** の *endo* 体と *exo* 体、メチンプロトンに加えて α 位のメチレンプロトンともカップリングが観測された 2 種の化合物を **240** の *endo* 体と *exo* 体であると判断した。また、立体化学は、アリル位のメチンプロトンの化学シフトから判断した。すなわち、1,2-シクロヘキサジエン(**106**)とイソベンゾフラン **58** との付加体では、*endo* 体はメチンプロトンのピークが 3.05 ppm に観測されるのに対し、*exo* 体は 2.52 ppm に

観測されている。この *exo* 体のメチンプロトンが高磁場シフトしている原因として、分子内の縮環したベンゼン環による遮蔽効果が考えられ、本研究でもこれと類似の傾向がみられた。なお、Gutián らは X 線結晶構造解析によって、*endo* 体であることを確認している。本反応の場合、4 種の付加体 **240** および **241** のメチンプロトンのうち、2 種は 2.55, 2.59 ppm に、もう 2 種は 3.06, 3.29 ppm に観測できた。以上の事実から、アルケニル位のプロトンがダブルレットで観測できた **241** のうち、3.06 ppm にメチンプロトンがある化合物を *endo*-**241**, 2.55 ppm にある化合物を *exo*-**241** と決定した。同様に *endo*-**240**, *exo*-**240** も判断できた。

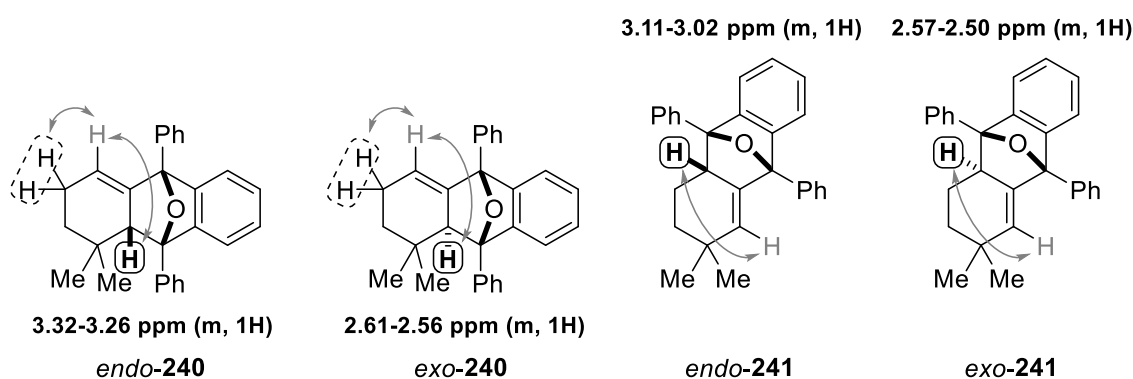
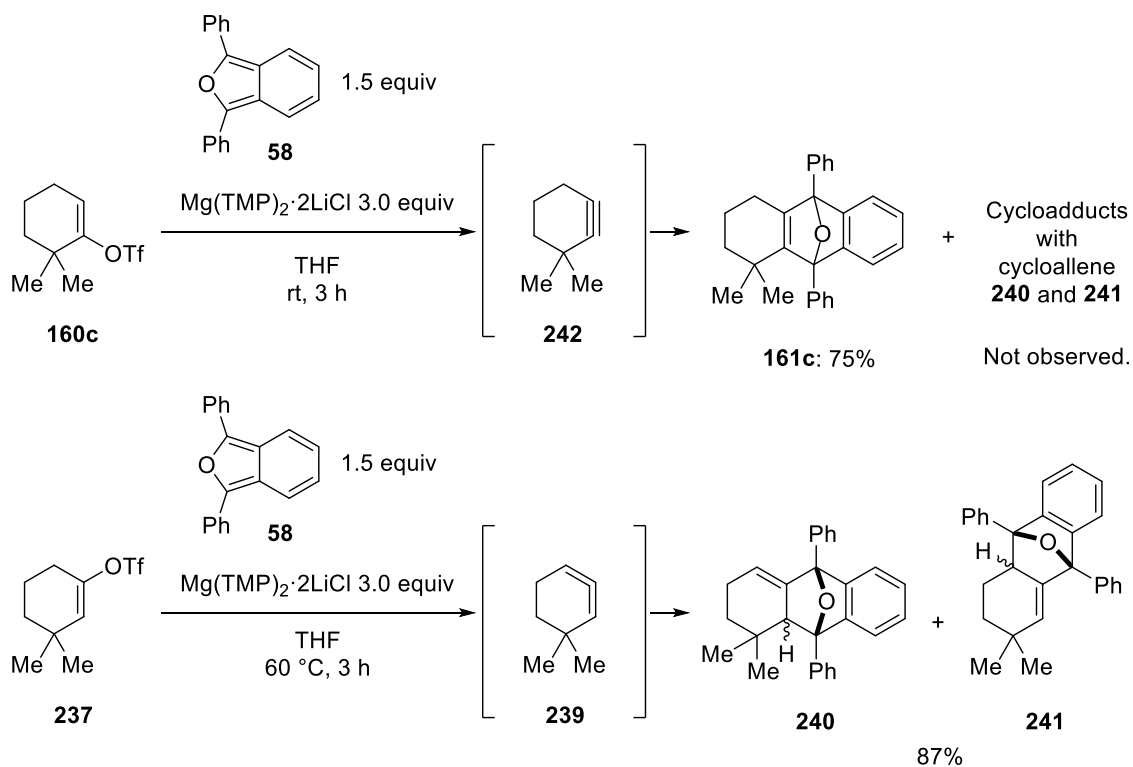


Fig. 4-2-2-1

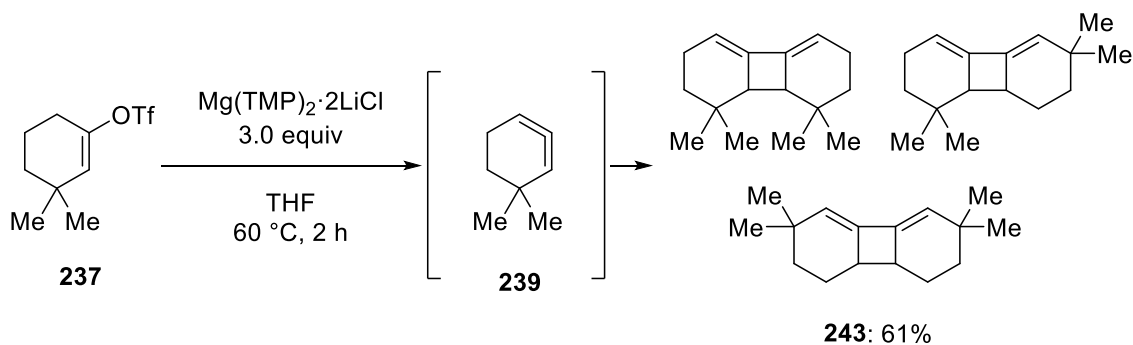
なお、2 章での結果より、エノールトリフラート **160c** を基質として、室温でマグネシウムビスアミドを作用させた場合、シクロアレン **239** 由来の付加体は全く生成していなかった(Scheme 4-2-2-3)。また、今回の 60 °C での反応においても、シクロヘキシン **242** 由来の付加体 **161c** は、確認できなかったことから、シクロアレン **239** とシクロヘキシン **242** の異性化は起こっておらず、アリル位での選択的な脱プロトンを経て、シクロアレンのみが生成したといえる。



Scheme 4-2-2-3

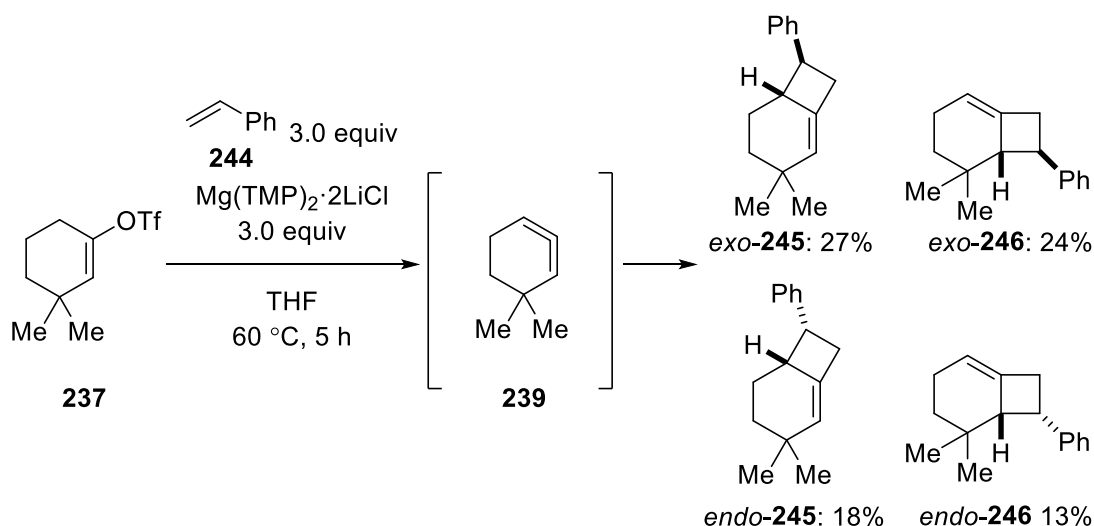
4-2-3. 4,4-ジメチル-1,2-シクロヘキサジエンを用いるその他の付加環化反応

選択的な発生が可能となった 4,4-ジメチル-1,2-シクロヘキサジエン(**239**)に対し, [2+2] および[3+2]付加環化反応を検討した。はじめに, イソベンゾフラン **58** を共存させずに 60 °Cにて反応させたところ, **239** がもう一分子の **239** と反応し, 二量体 **243** が生成した (Scheme 4-2-3-1)。なお, 得られた二量体は 3 種の構造異性体の混合物であった。



Scheme 4-2-3-1

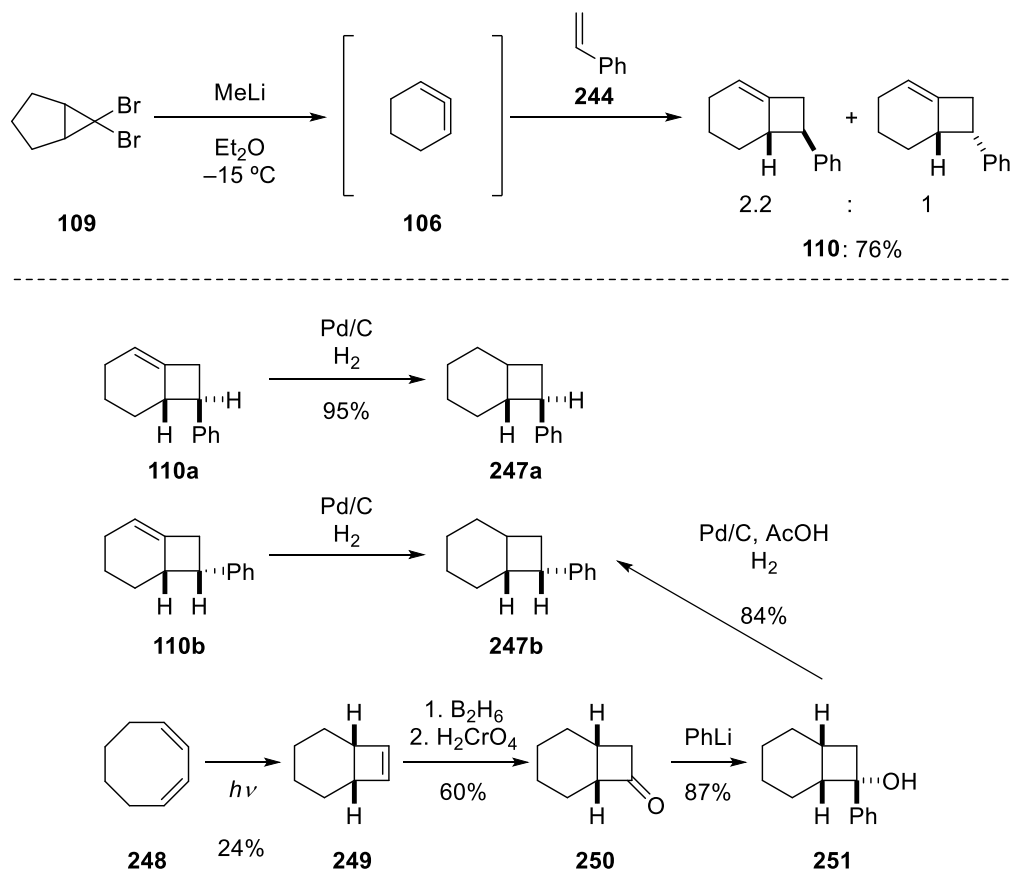
この知見をふまえ、シクロアレン中間体が[2+2]付加環化反応において、効率よく捕捉できると考え、次にスチレン(**244**)との反応を試みた(Scheme 4-2-3-2)。その結果、60 °C, 5 時間で反応は終了し、スチレンとの付加体 **245** および **246** をあわせて収率 82%で得た。この際、2 種類の位置異性体のうち、メチル基と遠い側の二重結合で反応した **245** が多く生成した。また、イソベンゾフラン **58** との[4+2]付加環化反応とは異なり、*exo* 体が優先して得られた。



Scheme 4-2-3-2

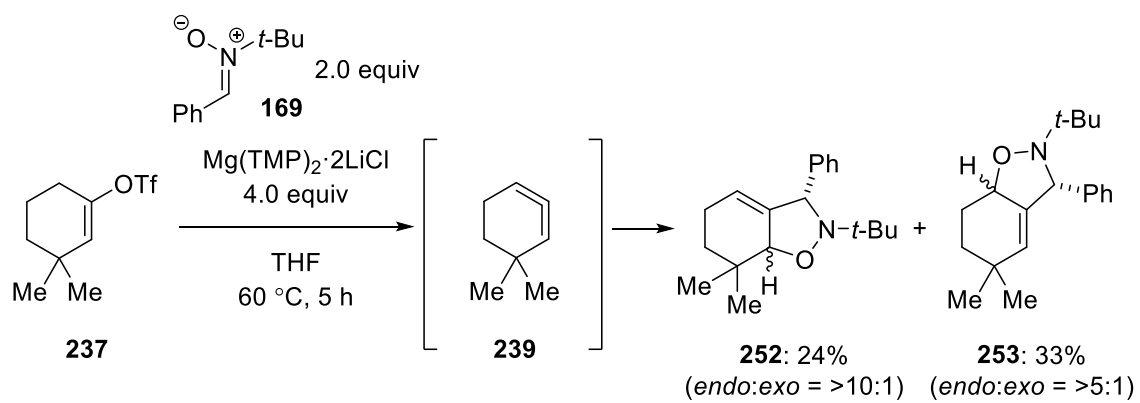
この付加体 **245** および **246** の構造は、Moore, Moser らの先行研究における、1,2-シクロヘキサジエン(**106**)とスチレン(**244**)との付加体 **110** のスペクトルを参考に、 ^1H NMR により決定した^{40a}。まず、付加体 **245** と **246** は、[4+2]付加環化反応の際と同じく、アルケニル位のプロトンのカップリング様式の違いから判断した。すなわち、シングレットで観測された 2 種の化合物を付加体 **245** の *endo* 体と *exo* 体、 α 位のメチレンプロトンとのカップリングが観測された 2 種の化合物を **246** の *endo* 体と *exo* 体であると判断し

た。また、立体化学は、ベンジル位のプロトンのカップリング様式および化学シフトから判断した。すなわち、1,2-シクロヘキサジエン(**106**)とスチレン(**244**)との付加体 **110** では、*endo* 体のベンジル位のプロトンのピークが 3.70 ppm に、ダブルダブルダブレットとして観測されているのに対し、*exo* 体のピークは 2.99 ppm であると報告されている。この *endo* 体の場合にみられる低磁場シフトは、分子内の二重結合の非遮蔽効果が原因であると考えられる。本研究でもこれと類似の傾向がみられた。なお、Moore, Moser らは、以下の方法で立体化学を決定している(Scheme 4-2-3-3)。まず、付加体 **110a** および **110b** の二重結合を水素添加により還元し、**247a** および **247b** へと導き、この **247b** を標品として、別の経路で合成している。すなわち、1,3-シクロオクタジエン(**248**)を原料として、電子環状反応と、ヒドロホウ素化、酸化によって、*cis*-ビスシクロ-[4.2.0]-7-オクタノン(**250**)を合成後、convex 面からのフェニルリチウムの求核攻撃によって、単一のジアステレオマーとして **251** を得ている。その後の酢酸中での脱ヒドロキシ化は、完全な立体反転をともなって進行するため、**110b** が *endo* 体であると確認できたと報告されている。本反応の場合、4 種の付加体のベンジル位のプロトンのうち、2 種がダブルダブルダブレットとして観測された。この結果と、アルケニルプロトンのカップリング様式より、4 種の異性体の構造を決定した。



Scheme 4-2-3-3

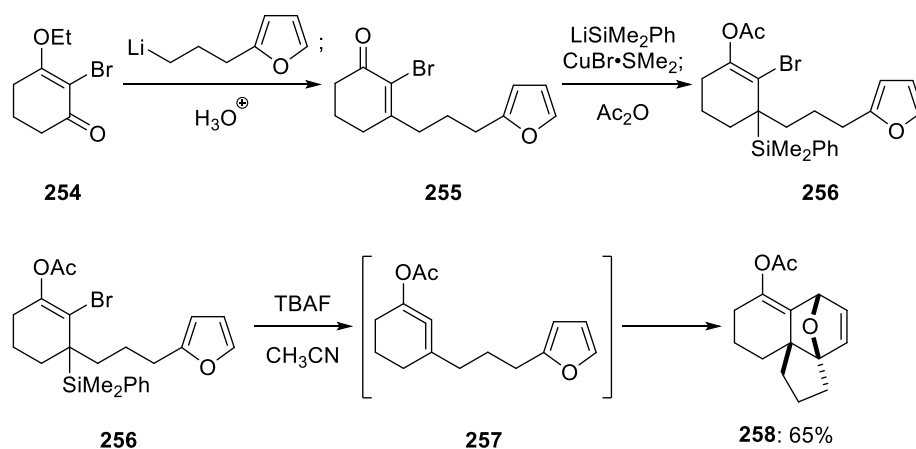
次に、さらなる反応の多様化を目的として、ニトロソとの[3+2]付加環化反応を検討した。確立した最適条件下、*N*-*t*-ブチル- α -フェニルニトロソ(**169**)を用いたところ、対応するイソオキサゾリジン **252** および **253** を収率 57%で得た(Scheme 4-2-3-4)。この反応では、*endo* 体が優先して生成した。*exo* 体の生成も確認できたが、異性体の分離が困難であり、生成比は ^1H NMR スペクトルの積分比から求めた。*endo* 体であることは、過去の Garg らの先行研究⁴⁵を参考に、アリル位のメチンプロトンとフェニル基の NOE 相関により確認した。また、位置異性体の決定に関しては、他の付加環化反応の際と同様に、アルケニルプロトンのカップリング様式から判断した。



Scheme 4-2-3-4

4-2-4. シクロアレン中間体の分子内反応による捕捉

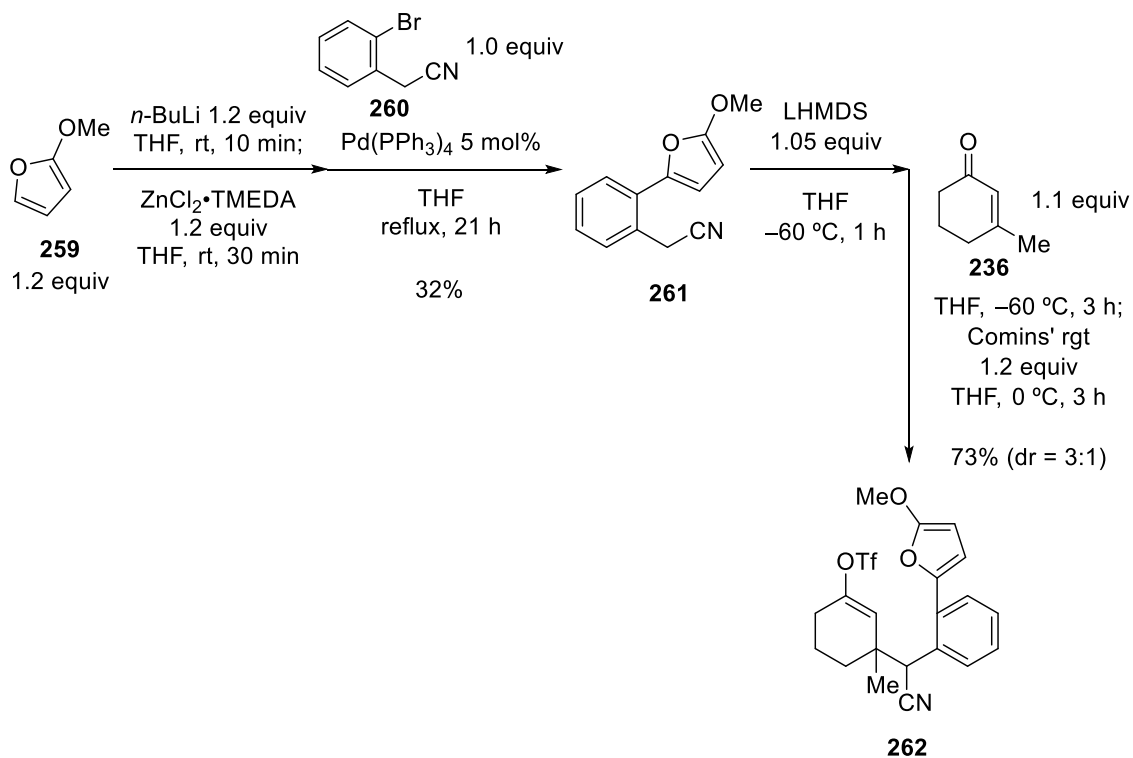
4-2-3 において、スチレンやニトロンのによるシクロアレン **239** の捕捉に成功した。しかし、分子間反応による捕捉では複数の異性体が生成し、その後の応用に不向きである。これをふまえ、次に、分子内反応による中間体の捕捉をめざした。現在までに、分子内反応によって、シクロアレンを捕捉した例は West らの一例にとどまる。彼らは、2-ブロモ-3-エトキシ-2-シクロヘキセノン(**254**)から 2 工程でフラン環を含む側鎖を有するシリルブロミド **256** を合成し、TBAF を用いるシクロアレン **257** の発生と、分子内[4+2]付加環化反応によってシクロアレンの捕捉を達成している(Scheme 4-2-4-1) ⁹⁰。この反応は、ひずみ中間体の高い反応性を活かした反応であり、4 環性の縮環骨格を一挙に構築できる。



Scheme 4-2-4-1

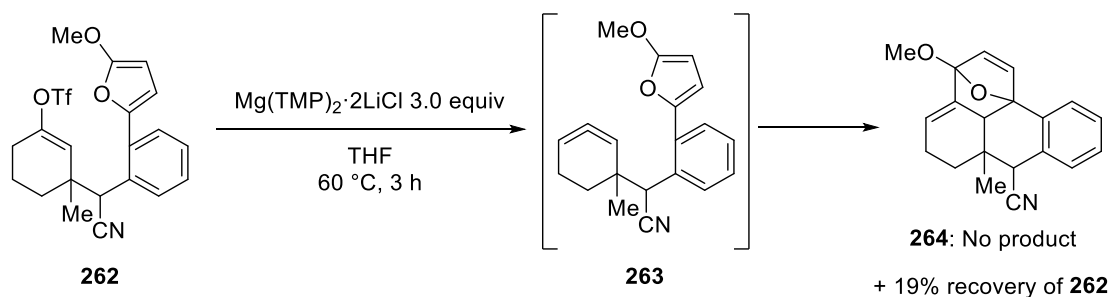
この知見をふまえ、シクロアレンを分子内反応により捕捉することができれば、多様な縮環骨格の構築につながると考えた。そこで、[4+2]付加環化反応の検討に向け、フラン環を側鎖に含むエノールトリフラートの合成を試みた(Scheme 4-2-4-2)。まず、2-メトキシフラン(**259**)のリチオ化と亜鉛へのトランスメタル化を経る、2-ブロモベン

ジルシアニド(**260**)との根岸カップリングにより、**261** を収率 32%で得た。続く、3-メチル-2-シクロヘキセノン(**236**)に対する、フェニルアセトニトリルアニオンの 1,4-付加反応⁹¹により、目的のエノールトリフラート **262** を収率 73%で合成した。



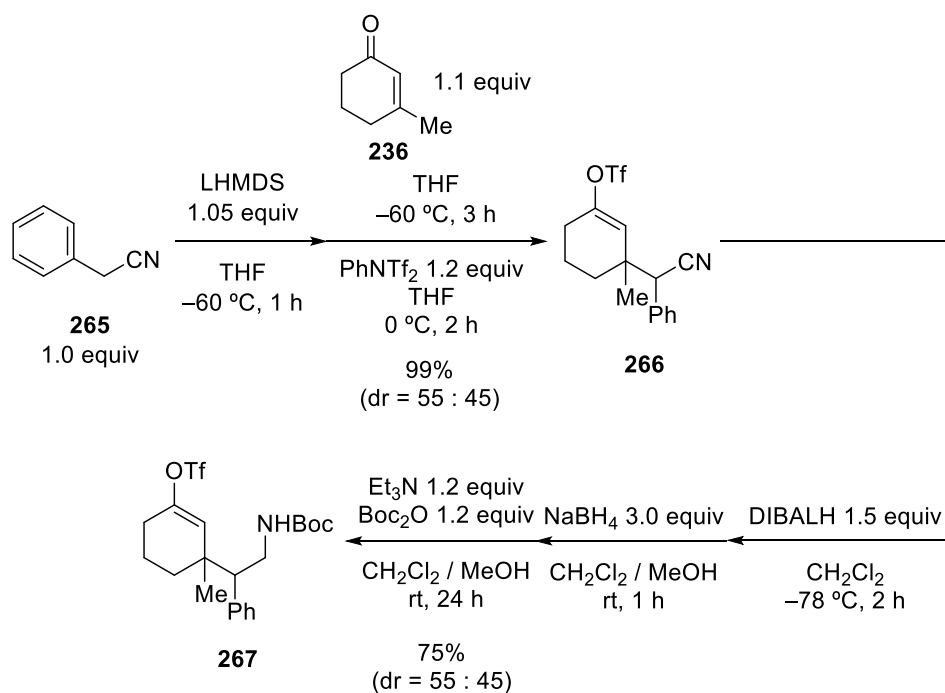
Scheme 4-2-4-2

得られた **262** に対し、4-2-2 にて確立した最適条件下、分子内[4+2]付加環化反応を試みた(Scheme 4-2-4-3)。しかし、目的生成物 **264** は得られず、原料の **262** を 19%回収した。



Scheme 4-2-4-3

次に、分子内求核付加反応を検討した。シクロアレンのひずんだ炭素に対する窒素原子の求核攻撃を期待し、エノールトリフラート **267** の合成をめざした(Scheme 4-2-4-4)。まず、フェニルアセトニトリルアニオンの 1,4-付加反応を利用し、3-メチル-2-シクロヘキセノン(**236**)に対する付加と、トリフルリ化によってエノールトリフラート **266** を収率 83%で得た。次に、**266** のシアノ基の還元によるアミノ基への変換を試みた⁹²。DIBALと水素化ホウ素ナトリウムを用いてアミノ基へ変換後、をワンポットで Boc 保護し、目的のエノールトリフラート **267** を収率 75%で得た。

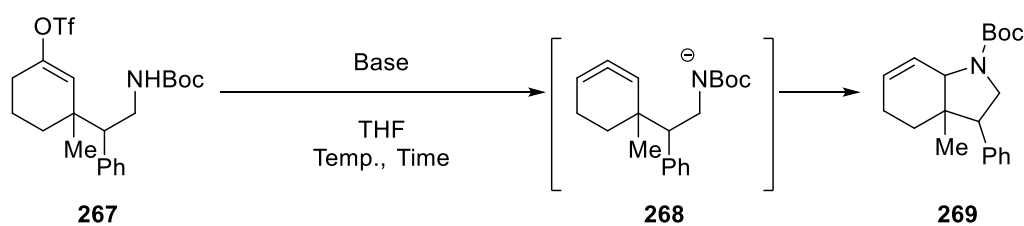


Scheme 4-2-4-4

得たエノールトリフラート **267** に対し、マグネシウムアミドを用いて、分子内求核付加反応を試みた(Table 4-2-4-1)。まず、60 °Cで反応を行ったが、目的のジヒドロインドリン骨格を有する **269** は得られなかった(entry 1)。質量分析にて、二分子のシクロアレン

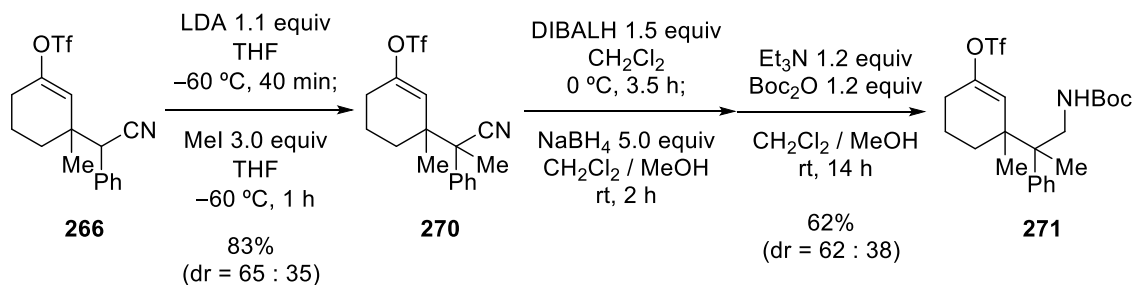
268 が反応した二量体に対応するピークを観測した。この結果は、窒素原子による求核攻撃が遅いために、二量化が優先して進行したことを示唆している。そこで次に、金井らが報告した、銅触媒を用いる鎖状アレンへの分子内アミノ化反応⁹³を参考に、添加剤としてヨウ化銅およびリン配位子を用いることで窒素原子による求核攻撃の促進を試みた(entry 2)。しかし、この場合、全く反応は進行せず、原料のエノールトリフレート **267** を回収した。また、シクロアレン発生前に、Boc 保護されたアミノ基の脱プロトンを行うことで、窒素-銅結合の生成を期待し、水素化ナトリウムを用いて同様の反応を試したが、結果として複雑な混合物を与えた(entry 3)。

Table 4-2-4-1

				
Entry	Base	Temp., Time	Additive	Result
1	Mg(TMP) ₂ ·2LiCl 3 equiv	rt to 60 °C, 3 h		formation of dimer
2	Mg(TMP) ₂ ·2LiCl 3 equiv	rt, 3 h	CuI 1.0 equiv (S)-BINAP 1.0 equiv	No reaction
3	NaH 1.1 equiv; Mg(TMP) ₂ ·2LiCl 3 equiv	0 °C, 40 min; 60 °C, 3 h	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄ 1.0 equiv	No product

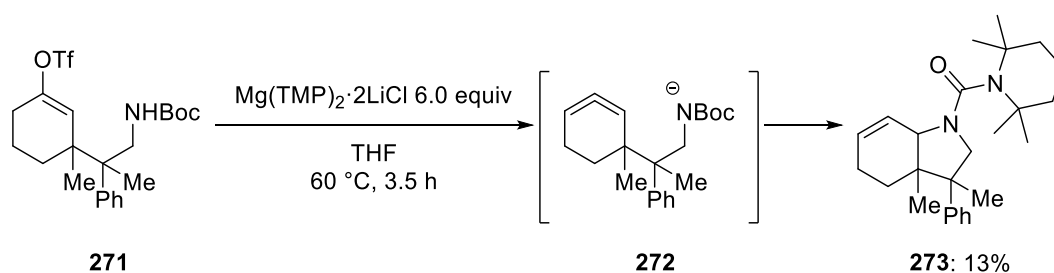
次に、発生したシクロアレンのひずんだ炭素に対して Thorpe–Ingold 効果による窒素原子の接近を期待し、シアノ基の α 位に対するメチル基の導入を試みた(Scheme 4-2-4-5)。エノールトリフレート **266** に対し、LDA とヨードメタンを用い、目的の **270** を収率 83% で合成した。その後のシアノ基の還元は、**266** の還元と比べ、DIBAL を用いた際に

0℃まで昇温する必要があったが、円滑に進行し目的のエノールトリフラート **271** を収率 62%で得た。



Scheme 4-2-4-5

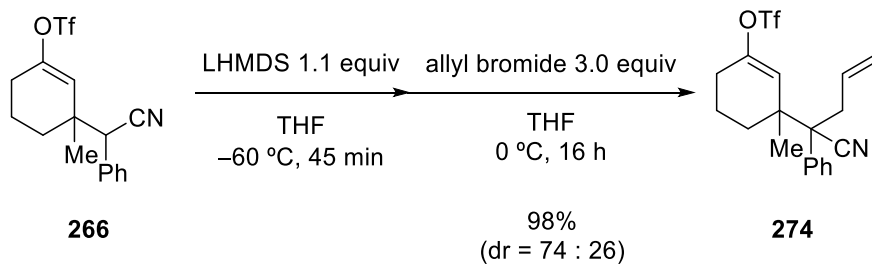
合成した **271** に対し、マグネシウムアミドを用いて、分子内求核付加反応を試みた (Scheme 4-2-4-6)。その結果、収率 13%ではあるが、ジヒドロインドリン **273** を得た。これは、シクロアレンの連続する 3 つのひずんだ炭素のうち、末端の炭素に対して求核攻撃が進行した初めての例である。なお、生成した **273** は、Boc 基のカルボニル炭素に対して塩基由来の 2,2,6,6-テトラメチルピペリジドが付加した構造であることを確認した。



Scheme 4-2-4-6

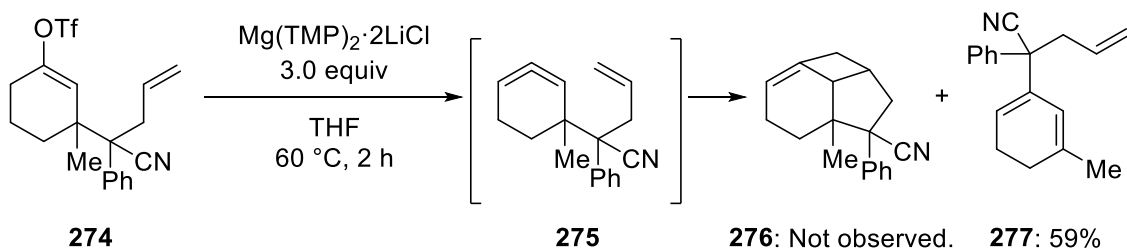
次に、分子内[2+2]付加環化反応の開発をめざし、二重結合を側鎖に有するエノールトリフラートを合成した。**266** に対してメチル基が導入できた知見をふまえ、シアノ基の

α 位に対するアリル基の導入を試みた(Scheme 4-2-4-7)。その結果、臭化アリルを求電子剤として用いることで、目的の末端二重結合を有するエノールトリフラート **274** を収率 98%で得た。



Scheme 4-2-4-7

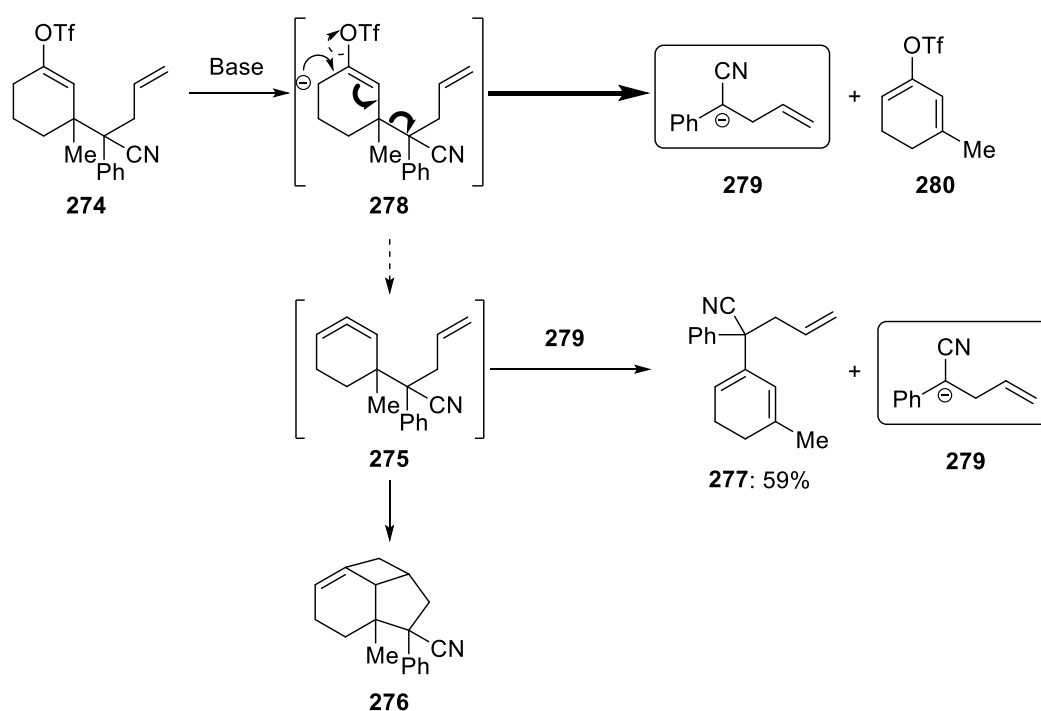
合成した **274** に対し、マグネシウムアミドを用いて、分子内[2+2]付加環化反応を試みた(Scheme 4-2-4-8)。しかし、目的の 3 環性骨格を有する **276** は得られず、代わりにジエン **277** を収率 59%で得た。



Scheme 4-2-4-8

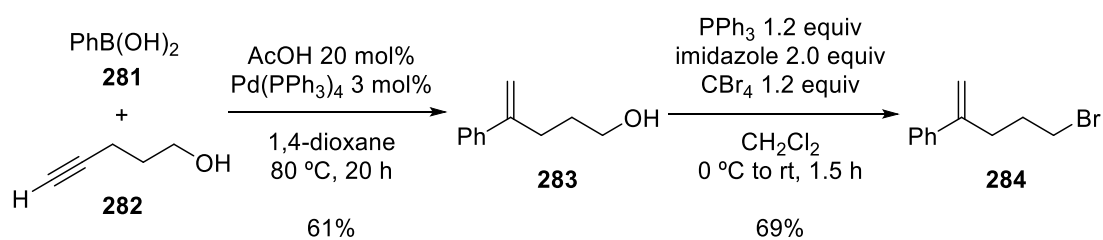
この **277** が生成した反応機構は以下のように考えられる(Scheme 4-2-4-9)。すなわち、まず、**274** のアリル位での脱プロトンののちに生成するアニオン種 **278** について、破線で示したトリフラート基の脱離が起こると、望みのシクロアレン **275** が発生するが、別の経路として太線で示した、 α 位にシアノ基を有するアニオン種 **279** が脱離する経路も考

えられる。**279** が反応系中に存在すると、**275** の最もひずんだ真ん中の炭素に対する求核付加反応が進行し、ジエン **277** が生成するとともに、**279** が再生する。以上の結果から、エノールトリフラート **274** に対し、マグネシウムアミドを作用させると、安定な α 位にシアノ基を有するアニオン種 **279** が発生することで望みの反応の進行を妨げていると判断し、この基質を用いる分子内反応の検討を断念した。



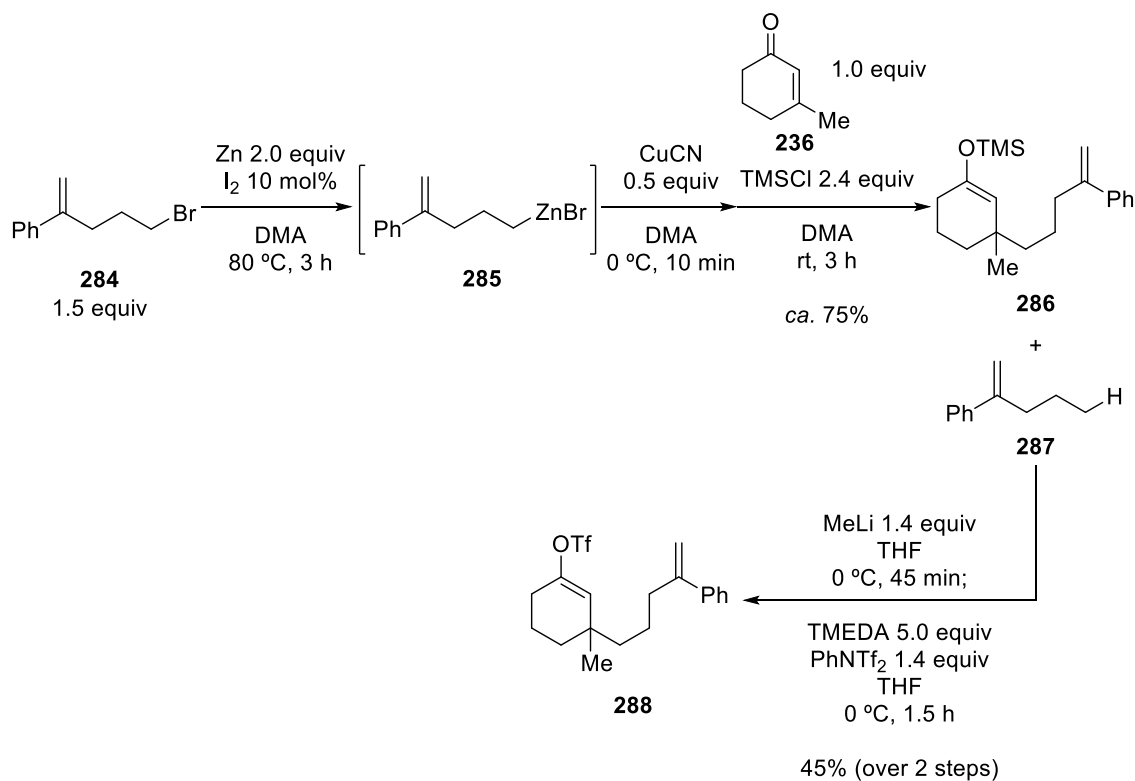
Scheme 4-2-4-9

次に、スチレンによる分子間での捕捉に成功した結果を参考に、スチレニル構造を有するエノールトリフラートの合成をめざした。なお、シアノ基の導入を避けるため、合成には有機銅反応剤による 1,4-付加反応を利用した。有機銅反応剤の調製に必要な臭化アルキル **284** は、フェニルボロン酸(**281**)を用いる末端アルキン **282** へのアリール化⁹⁴と、Appel 反応により合成した(Scheme 4-2-4-10)。



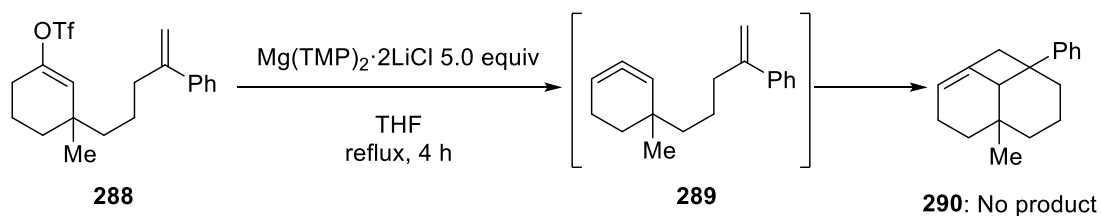
Scheme 4-2-4-10

次に、有機銅反応剤による 1,4-付加反応を検討した(Scheme 4-2-4-11)。有機銅反応剤の調製は、Krouit らの先行研究⁹⁵を参考に実施した。すなわち、DMA 中で有機亜鉛反応剤 **285** へと変換したのちに、シアニ化銅(I)により銅へトランスメタル化させることで達成した。調製した有機銅反応剤を用いる 1,4-付加反応は円滑に進行し、シリルエノールエーテル **286** を良好な収率で得た。なお、合成した **286** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、ケトンへと分解したため、次の反応には **285** に由来するプロトン化体 **287** との混合物をそのまま用いた。最後に、メチルリチウムにより **286** から生じたエノラートのトリフルリル化を行い、目的のエノールトリフラー **288** を 2 工程 45%で得た。



Scheme 4-2-4-11

最後に、合成した **288** に対し、マグネシウムアミドを用いて、分子内[2+2]付加環化反応を試みた(Scheme 4-2-4-12)。THF 中加熱還流させたところ、エノールトリフレート **288** は消失したものの、目的の付加体 **290** は観測されなかった。



4-3. 結言

本章では、基質に置換基を導入することで、従来アルケニル位で進行していたマグネシウムビスアミドによる脱プロトンを、アリル位で進行させることに成功した。脱プロトンの位置を制御することで、発生報告例が少ないシクロアレン中間体の新規発生法を開発した。アルケニル位の隣接位に置換基を1つ導入すると、シクロアレン中間体がシクロアルキン中間体とともに発生し、用いる塩基によって発生比が異なる知見を得た。さらに置換基を2つ導入すると、さらに立体障害による効果が顕著に現れ、完全なアリル位選択的脱プロトンが進行し、シクロアレン中間体がほぼ定量的に発生した。本手法で発生したシクロアレンは、[4+2]だけでなく、スチレンやニトロンの[2+2]および[3+2]付加環化反応による捕捉も可能であった。また、分子間反応での捕捉による生成物の異性体の問題に着目し、分子内反応によるシクロアレンの捕捉も試みた。[4+2]付加環化反応による捕捉は困難であったが、窒素原子の求核攻撃による捕捉は、Thorpe-Ingold効果を利用することで達成できた。分子内[2+2]付加環化反応の検討では、シクロアレンのひずんだ炭素に対する、 α 位にシアノ基を有するアニオンの求核攻撃が進行した。本研究により、エノールトリフラートの3位に置換基を導入することで、シクロアレンの簡便な脱プロトンの発生が可能となった。この発生法を活かし、分子内反応の検討では、3位に多様な置換基を導入したエノールトリフラートの合成を示すとともに、シクロアレンを用いる骨格形成を実現するための新たな反応性を見出すことができた。

4-4. 実験項

General

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F₂₅₄ aluminum sheets precoated with a 0.25 mm thickness of silica gel. Optical rotations were measured on a HORIBA SEPA-300 polarimeter. Melting points (m.p.) were measured on a Yanaco MP-J3 and are uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Alpha with an ATR attachment (Ge) and are reported in wave numbers (cm⁻¹). ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz), and ¹⁹F NMR (376 MHz) spectra were measured on a JEOL ECZ400 spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CHCl₃: δ 7.26 ppm) and coupling constants are in Hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and br = broad. Chemical shifts for ¹³C NMR are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: δ 77.16 ppm). Chemical shifts for ¹⁹F NMR are reported in ppm from CFC1₃ where C₆F₆ (δ -164.9 ppm) was used as the internal standard. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a JEOL JMS-T100LP AccuTOF LC-Plus (ESI) with a JEOL MS-5414DART attachment or a JEOL JMS-T200GCV AccuTOF GCx (DEI: desorption EI). Elemental analyses were performed on an Exeter Analytical, Inc. elemental analyzer CE-440.

Materials

Unless otherwise stated, all reactions were conducted in flame-dried glassware under an inert atmosphere of argon. All work-up and purification procedures were carried out with reagent solvents in air. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Flash column chromatography was performed on Wakogel® C-

300 (45–75 μm , Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Recycling preparative SEC-HPLC was performed with LC-9201 (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) equipped with preparative SEC column (JAI-GEL-2H). Anhydrous THF was purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Preparation of Cyclic Enol Triflate.

3-Methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (**230**).

A flame-dried two-necked 500-mL flat-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with copper(I) iodide (1.90 g, 10 mmol) and anhydrous diethyl ether (10 mL). After the resulting suspension was cooled to 0 °C, methyllithium (3.0 M in diethoxymethane, 6.7 mL, 20 mmol) was added dropwise over 3 min. The pale yellow solution was stirred for 30 min, at which time it was cooled to –78 °C. To the solution was added 2-cyclohexen-1-one (**84**: 0.96 mL, 10 mmol) in THF (10 mL) dropwise over 3 min, and the resulting solution was stirred at –78 °C for 2 h and 0 °C for 2 h. N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (3.76 g, 10.5 mmol) in THF (21 mL) was added via cannula, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and room temperature for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with hexane. After phase separation, and the aqueous layer was extracted with hexane three times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the corresponding enol triflate **230** (1.17 g, 4.79 mmol, 48%) as a colorless oil. R_f = 0.22 (hexane); IR (ATR, cm^{-1}): 2936, 2873, 1416, 1244, 1205, 1142, 978, 958, 882, 810, 609; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.62 (m, 1H), 2.47–2.21 (m, 3H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.82–1.62 (m, 2H), 1.23–1.12 (m, 1H), 1.05 (d, 3H, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl₃): δ 149.3, 124.2, 118.7 (q, $^1J_{C-F}$ = 318 Hz), 30.0, 29.8, 27.6, 21.5, 21.0; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -77.0; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for C₈H₁₂F₃O₃S, 245.0459 [M+H]⁺; found, 245.0448.

3,3-Dimethylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (**237**).

A flame-dried 100-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with copper(I) iodide (2.82 g, 14.8 mmol) and anhydrous diethyl ether (15 mL). After the resulting suspension was cooled to 0 °C, methyllithium (3.0 M in diethoxymethane, 9.9 mL, 29.7 mmol) was added dropwise over 4 min. The pale yellow solution was stirred for 30 min, at which time it was cooled to -78 °C. To the solution was added 3-methyl-2-cyclohexen-1-one (**236**: 1.68 mL, 14.8 mmol) in THF (15 mL) dropwise over 10 min, and the resulting solution was stirred at -78 °C for 1.5 h and 0 °C for 2.5 h. N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (5.57 g, 15.5 mmol) in THF (21 mL) was added, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 4 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with hexane. After phase separation, and the aqueous layer was extracted with hexane three times. The combined organic extracts were washed with 1 N aqueous sodium hydroxide and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the corresponding enol triflate **237** (2.03 g, 7.86 mmol, 53%) as a colorless oil. R_f = 0.22 (hexane); IR (ATR, cm⁻¹): 2961, 2871, 1417, 1245, 1142, 1025, 952, 880, 849, 608; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.51 (s, 1H), 2.27 (td, 2H, J = 6.4, 1.6 Hz), 1.79 (tt, 2H, J = 6.4, 6.0 Hz), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 128.1, 118.7 (q, $^1J_{C-F}$ = 318 Hz), 36.0, 33.1, 29.3, 27.7, 19.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -76.9; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for C₉H₁₄F₃O₃S, 259.0616

[M+H]⁺; found, 259.0607.

[4+2] Cycloaddition with 1,3-Diphenylisobenzofuran (58) and Enol Triflate 230.

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **230** (146.5 mg, 0.600 mmol), 1,3-diphenylisobenzofuran (**58**) (246 mg, 0.91 mmol), and anhydrous THF (2.3 mL). To the mixture was added Mg(TMP)₂·2LiCl (0.305 M, 5.9 mL, 1.8 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring at 60 °C for 3 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted twice with diethyl ether (2 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/CH₂Cl₂ = 5:1 to 1:1, gradient) to afford a mixture of cycloadducts with cyclohexyne (**233**: 38%) and 1,2-cyclohexadiene (**234**: 35%). The yields of cycloadducts **233** and **234** were determined by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane (50.2 mg, 0.299 mmol) as an internal standard by comparing relative values of integration for the peaks observed at 0.73 ppm and 0.60 ppm (**233**: 3 protons) and 5.74–5.45 ppm (**234**: 1 proton) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. Cycloadducts *endo*-**233** and *exo*-**234** were prepared by the same reaction of 6-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate and isobenzofuran **58**.

Mixture of cycloadducts 234 from cycloallene with 1,3-diphenylisobenzofuran (58).

The title compound was obtained as a green amorphous in 35% yield determined by ¹H NMR analysis from **230** (146.5 mg, 0.600 mmol) according to the above procedure. IR (ATR, cm⁻¹): 2931, 2853, 1452, 1339, 997, 745, 702, 633; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₂₇H₂₅O, 365.1905

[M+H]⁺; found, 365.1896.

1-Methyl-9,10-diphenyl-1,2,3,4,9,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (233).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with 6-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (**235**: 73.0 mg, 0.299 mmol), 1,3-diphenylisobenzofuran (**58**) (121.1 mg, 0.45 mmol), and anhydrous THF (0.9 mL). To the mixture was added Mg(TMP)₂·2LiCl (0.233 M, 3.86 mL, 0.90 mmol, 3.0 equiv) at –78 °C. After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) three times. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 5:1 to 1:1, gradient) to afford the title compound (78.1 mg, 0.214 mmol, 72%, 3:2 diastereomeric mixture) as a pale green solid. *R*_f = 0.15–0.10 (hexane/CH₂Cl₂ = 5:1); IR (ATR, cm^{–1}): 2931, 2869, 1451, 1307, 998, 909, 745, 733, 702; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.79 (m, 2H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.55–7.31 (m, 7H), 7.24–7.15 (m, 1H), 7.05–6.91 (m, 2H), 2.88–2.76 (m, 0.6H), 2.53–2.43 (m, 0.4H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.06–1.88 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 0.6H), 1.66–1.55 (m, 2H), 1.44–1.32 (m, 0.8H), 1.11–1.01 (m, 0.6H), 0.73 (d, 1.8H, *J* = 6.8 Hz), 0.60 (d, 1.2H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.9, 153.1, 152.7, 152.1, 151.7, 151.5, 149.7, 136.7, 135.8, 135.6, 135.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.44, 128.41, 127.73, 127.66, 127.5, 126.4, 126.1, 125.3, 124.74, 124.68, 124.5, 120.9, 119.2, 118.93, 118.89, 93.2, 92.01, 91.98, 91.6, 31.7, 30.6, 29.5, 27.1, 24.2, 24.0, 20.5, 19.3, 18.3, 17.4; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₂₇H₂₅O, 365.1905 [M+H]⁺; found, 365.1899.

[4+2] Cycloaddition with 1,3-Diphenylisobenzofuran and Enol Triflate **237**.

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **237** (77.2 mg, 0.299 mmol), 1,3-diphenylisobenzofuran (**58**) (123.6 mg, 0.457 mmol), and anhydrous THF (1.27 mL). To the mixture was added $\text{Mg}(\text{Ni-Pr}_2)_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.319 M, 2.81 mL, 0.897 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring at 60 °C for 3 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) twice. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material. The yields of cycloadducts **240**, **241** were determined by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane (37.8 mg, 0.225 mmol) as an internal standard by comparing relative values of integration for the peaks observed at 5.70–5.66 ppm (*endo*) and 5.66–5.61 ppm (*exo*) (**240**: 1 proton), and 5.38 ppm (*endo*) and 5.32–5.30 ppm (*exo*) (**241**: 1 proton) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. Silica gel chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 = 5:1 to 1:1, gradient) of the crude material provided analytically pure *exo*-**240** (16%), *exo*-**241** (15%), and a mixture of *endo*-**240** and *endo*-**241**.

Structure elucidation of four regio- and stereoisomers.

We identified the structure of the four cycloadducts by ^1H NMR spectra, according to the Guitián's report.^{42b} The regioisomers **240** and **241** were determined by their coupling pattern of the alkenyl proton (**240**: multiplet, **241**: doublet). In addition, the *exo/endo* stereochemistry was determined by chemical shifts of the allylic methine proton. Guitián reported that the chemical shifts of the allylic methine proton of the cycloadducts with 1,2-cyclohexadiene (**106**) and isobenzofuran **58** was observed at 3.05 ppm (*endo*) and 2.52 ppm (*exo*). They also determined the structure of *endo*-isomer absolutely by X-ray crystallography. In this case, the peaks of methine

proton of **240** were observed at 3.32–3.27 ppm and 2.61–2.56 ppm. We assigned the former one is *endo*-isomer and the latter one is *exo*-isomer by comparing these chemical shifts.

***rac*-(9*R*,9*aS*,10*R*)-1,1-Dimethyl-9,10-diphenyl-1,2,3,9,9*a*,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (*exo*-240).**

The title compound was obtained as a white solid in 16% yield (18.6 mg, 0.049 mmol) from enol triflate **237** (0.299 mmol) according to the above procedure. R_f = 0.19 (hexane/CH₂Cl₂ = 5:1); M.p. 149–152 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2917, 2871, 1448, 1017, 979, 741, 704, 644, 555; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.83 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.55 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.48 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 5.66-5.61 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.64 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.1, 145.2, 139.9, 137.8, 136.8, 128.5, 127.7, 127.5, 127.32, 127.27, 126.8, 126.6, 126.2, 119.6, 118.5, 118.3, 89.1, 88.6, 56.4, 38.9, 33.9, 31.0, 23.2, 18.5; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for C₂₈H₂₇O, 379.2062 [M+H]⁺; found, 379.2044.

***rac*-(9*S*,9*aR*,10*S*)-3,3-Dimethyl-9,10-diphenyl-1,2,3,9,9*a*,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (*exo*-241).**

The title compound was obtained as a white solid in 15% yield (16.9 mg, 0.045 mmol) from enol triflate **237** (0.299 mmol) according to the above procedure. R_f = 0.15 (hexane/CH₂Cl₂ = 5:1); M.p. 101–104 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2954, 2930, 2860, 1457, 1449, 1211, 1020, 872, 739, 702, 666; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.31 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.2, 144.7, 139.9, 137.1, 136.3, 128.8, 128.5, 127.5, 127.3, 126.9, 126.6, 126.1, 125.9,

120.1, 117.8, 89.7, 88.8, 48.5, 37.8, 33.0, 31.1, 30.1, 24.6; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₂₈H₂₇O, 379.2062 [M+H]⁺; found, 379.2061.

***rac*-(9*R*,9*aR*,10*R*)-1,1-Dimethyl-9,10-diphenyl-1,2,3,9,9*a*,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (*endo*-240),**

***rac*-(9*S*,9*aS*,10*S*)-3,3-Dimethyl-9,10-diphenyl-1,2,3,9,9*a*,10-hexahydro-9,10-epoxyanthracene (*endo*-241).**

The title compounds were obtained as a pale green solid in 62% yield (**240/241** = 36:26) (71.0 mg, 0.187 mmol) from enol triflate **237** (0.299 mmol) according to the above procedure. *R_f* = 0.27 (**241**), 0.24 (**240**) (hexane/CH₂Cl₂ = 1:1); M.p. 124–132 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2953, 2931, 1455, 1355, 1303, 988, 904, 753, 700, 562; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.93 (m, 2H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52-7.34 (m, 12H), 7.29-7.16 (m, 5H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.66-0.56 (m, 1H), 0.55 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.6, 148.5, 144.5, 143.8, 142.10, 142.05, 138.2, 138.0, 135.4, 134.9, 130.8, 129.0, 128.8, 128.6, 128.52, 128.46, 128.4, 128.2, 128.1, 127.3, 127.1, 127.0, 125.9, 125.7, 123.8, 121.5, 118.7, 118.3, 118.0, 90.5, 90.4, 89.9, 89.4, 58.0, 49.1, 39.8, 37.8, 33.6, 32.7, 31.1, 30.7, 29.4, 24.6, 23.9, 19.2; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₂₈H₂₇O, 379.2062 [M+H]⁺; found, 379.2055.

[2+2] Cycloaddition with Styrene (244) and Enol Triflate 237.

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **237** (79.8 mg, 0.309 mmol), styrene (**244**: 106 μL, 0.93 mmol), and anhydrous THF (1.3 mL). To the mixture was added Mg(TMP)₂·2LiCl (0.293

M, 3.16 mL, 0.93 mmol) at room temperature. After stirring at 60 °C for 5 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) twice. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford **245** and **246** (53.7 mg, 0.253 mmol, 82%) as a colorless oil.

Structure elucidation of four regio- and stereoisomers.

The structure of the four cycloadducts was identified by ¹H NMR spectra, according to the previous report by Moore and Moser ^{40a} that describes the reaction of non-substituted 1,2-cyclohexadiene (**106**) and styrene (**244**). First, two regioisomers **245** and **246** were identified by their coupling pattern of the alkenyl proton. Both *exo*-**245** and *endo*-**246** have each singlet signal corresponding to the alkenyl proton, whereas *exo*-**246** and *endo*-**246** have a multiplet signal in the olefinic region. The *exo/endo* stereochemistry was determined by chemical shifts of the benzylic proton; the *endo* isomers have signals at δ 3.90 and 3.65 ppm (ddd). The downfield chemical shifts are attributed to the deshielding effects of the carbon–carbon double bond. The ratio of *exo* isomers and *endo* isomers was 1.7:1.0.

3,3-Dimethyl-7-phenylbicyclo[4.2.0]oct-1-ene (**245**) and 5,5-Dimethyl-7-phenylbicyclo[4.2.0]oct-1-ene (**246**).

R_f = 0.50, 0.60 (hexane); IR (ATR, cm⁻¹): 3027, 2953, 2921, 2863, 1495, 1452, 1361, 745, 697; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.14 (m, 5H), 5.38-5.30 (m, 0.15H (*endo*-**245**)+0.30H (*exo*-**246**)), 5.17 (brs, 0.21H (*endo*-**245**)), 5.14 (brs, 0.34H (*exo*-**245**)), 3.89 (ddd, 0.15H, *J* = 9.6, 9.6, 3.2 Hz (*endo*-**246**)), 3.64 (ddd, 0.21H, *J* = 9.6, 9.6, 2.4 Hz (*endo*-**245**)), 3.30-2.69 (m, 3.6H), 2.10-

1.86 (m, 1.3H), 1.55-0.64 (m, 2.7H), 1.02, 1.00, 0.97 (s, 3H), 0.92, 0.89, 0.85 (s, 3H); HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₁₆H₂₁, 213.1643 [M+H]⁺; found, 213.1636.

[3+2] Cycloaddition with Nitron 169 and Enol Triflate 237.

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **237** (129 mg, 0.499 mmol), nitron **169** (179 mg, 1.01 mmol), and anhydrous THF (2.1 mL). To the mixture was added Mg(TMP)₂·2LiCl (0.312 M, 6.4 mL, 2.0 mmol) at room temperature. After stirring at 60 °C for 5 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) twice. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 9:1) to afford **252**, **253** and unidentified *exo* isomers (81.4 mg, 0.285 mmol, 57%) as a brown oil. The ratio of *endo* and *exo*-isomers was determined by ¹H NMR analysis by comparing relative values of integration for the peaks observed at 4.33–4.12 ppm.

***rac*-(3*S*,7*aS*)-2-(*tert*-Butyl)-7,7-dimethyl-3-phenyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydrobenzo[d]isoxazole (*endo*-252),**

***rac*-(3*R*,7*aR*)-2-(*tert*-Butyl)-5,5-dimethyl-3-phenyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydrobenzo[d]isoxazole (*endo*-253).**

*R*_f = 0.3–0.4 (hexane/ethyl acetate = 9:1); IR (ATR, cm⁻¹): 2956, 2927, 2866, 1454, 1362, 1222, 1084, 703; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.44 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 0.44H (*endo*-252)), 5.12 (d, 0.56H, *J* = 1.2 Hz (*endo*-253)), 4.49 (brs, 0.56H (*endo*-253)), 4.48-4.45 (m, 0.44H (*endo*-252)), 4.33-4.27 (m, 0.56H (*endo*-253)), 4.16-4.12 (m,

0.44H (*endo*-**252**)), 2.09-1.20 (m, 4H), 1.13 (s, 1.3H (*endo*-**252**)), 1.07 (s, 4.9H (*endo*-**253**)), 1.06 (s, 4.0H (*endo*-**252**)), 0.98 (s, 1.7H (*endo*-**253**)), 0.90 (s, 1.7H (*endo*-**253**)), 0.82 (s, 1.3H (*endo*-**252**)); HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₁₉H₂₈NO, 286.2171 [M+H]⁺; found, 286.2167.

Intramolecular reaction with cycloallenes.

2-(2-(5-Methoxyfuran-2-yl)phenyl)acetonitrile (261**).**

A flame-dried 50-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with 2-methoxyfuran (**259**: 0.43 mL, 4.6 mmol) and anhydrous THF (2.8 mL). After the resulting suspension was cooled to -78 °C, *n*-butyllithium (1.55 M, 3.0 mL, 4.6 mmol) was added dropwise over 5 min. The resulting solution was stirred at room temperature for 10 min, at which time it was cooled to 0 °C. To the solution was added ZnCl₂·TMEDA (1.19 g, 4.6 mmol) in THF (13 mL) dropwise over 7 min, and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 min. To the solution was added (2-bromophenyl)acetonitrile (**260**: 0.51 mL, 3.9 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (225 mg, 0.195 mmol) in THF, and the reaction mixture was stirred at reflux for 21 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with diethyl ether. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 9:1 to 1:1) to afford the corresponding furan **261** (270 mg, 1.27 mmol, 32%). *R_f* = 0.34 (hexane/diethyl ether = 1:1).

3-(Cyano(2-(5-methoxyfuran-2-yl)phenyl)methyl)-3-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (262**).**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with starting nitrile (254 mg, 1.19 mmol) and anhydrous THF (4.7 mL). After the resulting solution was cooled to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, LHMDs (1.2 M in THF, 1.04 mL, 1.25 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h, at which time to the solution was added 3-methyl-2-cyclohexen-1-one (149 μL , 1.31 mmol) in THF (2.6 mL) dropwise, and the resulting solution was stirred at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. *N,N*-bis(trifluoromethylsulfonyl)-5-chloro-2-pyridylamine (541 mg, 1.31 mmol) in THF (1.5 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with diethyl ether. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 9:1 to 5:1) to afford the corresponding enol triflate **262** (394 mg, dr = 3:1, 0.87 mmol, 73%) as a yellow oil. R_f = 0.34 (hexane/methyl acetate = 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2953, 2238, 1739, 1685, 1579, 1417, 1209, 1142, 1031, 887, 761, 608; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.53 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.57 (s, 0.75H), 5.29 (d, 0.75H, J = 3.6 Hz), 5.26–5.24 (d+s (overlapping), 0.25+0.25H), 5.04 (s, 0.25H), 4.96 (s, 0.75H), 3.91 (s, 2.25H), 3.89 (s, 0.75H), 2.28–2.08 (m, 2H), 1.84–1.55 (m, 3H), 1.51–1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 0.75H), 1.11 (s, 2.25H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.9, 161.8, 150.4, 150.0, 143.2, 131.1, 130.8, 130.6, 129.2, 128.9, 128.5, 127.8, 127.7, 123.0, 122.4, 120.3, 118.55 (major diastereomer: q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 319 Hz), 120.08, 110.94, 110.88, 81.8, 81.7, 58.1, 58.0, 43.0, 42.6, 41.2, 40.8, 32.7, 31.6, 27.4, 27.3, 25.14, 25.09, 19.1, 18.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -76.9 , -77.2 ; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, 456.1093 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 456.1095.

3-(Cyano(phenyl)methyl)-3-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (**266**).

A flame-dried two-necked 100-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with phenylacetonitrile (**265**: 1.15 mL, 10 mmol) and anhydrous THF (20 mL). After the resulting solution was cooled to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, LHMDs (1.0 M in THF, 10.5 mL, 11 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h, at which time to the solution was added 3-methyl-2-cyclohexen-1-one (**236**: 1.25 mL, 11 mmol) in THF (11 mL) dropwise, and the resulting solution was stirred at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. *N*-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (3.93 g, 11 mmol) in THF (9 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with diethyl ether. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with 1 N aqueous sodium hydroxide three times and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 9:1 to 5:1) to afford the corresponding enol triflate **266** (3.55 g, dr = 55:45, 9.9 mmol, 99%) as a colorless oil, which solidified on standing in a refrigerator. $R_f = 0.12$ (hexane/diethyl ether = 9:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2939, 2240, 1418, 1208, 1142, 1027, 962, 892, 703; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43–7.36 (m, 3H), 7.32–7.27 (m, 2H), 5.78 (s, 0.45H), 5.39 (s, 0.55H), 3.78 (s, 0.45H), 3.77 (s, 0.55H), 2.34–2.26 (m, 2H), 1.89–1.57 (m, 3.55H), 1.48–1.40 (m, 0.45H), 1.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.6, 150.3, 131.6, 131.5, 129.6, 129.5, 128.8, 123.5, 123.2, 122.9, 119.4, 119.2, 118.55 (q, $J_{\text{C-F}} = 318\text{ Hz}$), 118.48 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 318\text{ Hz}$), 48.2, 48.0, 40.2, 40.1, 32.9, 31.5, 27.45, 27.42, 24.7, 24.2, 19.04, 18.99; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -76.9 , -77.2 ; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 360.0881 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 360.0889.

**3-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-1-phenylethyl)-3-methylcyclohex-1-en-1-yl
trifluoromethanesulfonate (267).**

A flame-dried 200-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum and a Fukuyama three-way stopcock was charged with starting nitrile **266** (1.20 g, 3.3 mmol) and anhydrous dichloromethane (33 mL). After the resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, DIBAL (1.0 M in hexane, 4.3 mL, 4.3 mmol) was added dropwise over 6 min. The solution was stirred for 2 h, at which time to the solution was added sodium borohydride (0.37 g, 9.9 mmol) and anhydrous methanol (12 mL), and the resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. Triethylamine (0.56 mL, 4.0 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.89 g, 4.0 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with 1 M aqueous sodium hydroxide and diluted with H_2O . After phase separation, the aqueous layer was extracted with dichloromethane two times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 4:1) to afford the corresponding enol triflate **267** (1.15 g, $\text{dr} = 55:45$, 2.47 mmol, 75%) as a colorless oil. $R_f = 0.19$ (hexane/diethyl ether = 4:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2973, 1712, 1507, 1416, 1246, 1209, 1143, 1022, 878, 852, 704; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.26 (m, 3H), 7.20–7.13 (m, 2H), 5.72 (s, 0.45H), 5.45 (s, 0.55H), 4.19 (brs, 1H), 3.86–3.70 (m, 1H), 3.43–3.28 (m, 1H), 2.83–2.70 (m, 1H), 2.34–2.16 (m, 2H), 1.90–1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.05 (s, 1.65H), 0.96 (s, 1.35H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.9, 149.2, 149.0, 138.8, 138.5, 129.6, 128.6, 128.5, 127.4, 125.9, 124.8, 118.59 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 318\text{ Hz}$), 118.54 (q, $J_{\text{C-F}} = 318\text{ Hz}$), 79.4, 40.7, 40.5, 39.2, 38.8, 32.6, 31.9, 28.4, 27.5, 25.6, 24.9, 19.4, 19.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -77.1 , -77.3 ; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, 464.1719 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 464.1739.

3-(1-Cyano-1-phenylethyl)-3-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (270).

A flame-dried two-necked 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with **266** (551 mg, 1.53 mmol) and anhydrous THF (6 mL). After the resulting solution was cooled to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, LDA (2.0 M, 0.84 mL, 1.68 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 40 min, at which time methyl iodide (286 μL , 4.6 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with diethyl ether. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 5:1) to afford the corresponding enol triflate **270** (476 mg, dr = 65:35, 1.27 mmol, 83%) as a colorless oil. R_f = 0.25 (hexane/diethyl ether = 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2952, 2236, 1418, 1243, 1210, 1142, 704; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48–7.32 (m, 5H), 5.78 (s, 0.65H), 5.62 (s, 0.35H), 2.33–2.16 (m, 2H), 1.90–1.63 (m, 3.3H), 1.80 (s, 1.05H), 1.78 (s, 1.95H), 1.40–1.31 (m, 0.65H), 1.20 (s, 1.95H), 1.11 (s, 1.05H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.0, 150.7, 136.4, 136.1, 128.4, 128.3, 128.1, 122.8, 122.7, 122.6, 118.6 (major diastereomers: q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 50.5, 49.7, 43.2, 43.1, 30.5, 29.7, 27.41, 27.36, 24.1, 23.5, 21.4, 21.3, 19.8, 19.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -77.15 , -77.21 ; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 374.1038 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 374.1023.

3-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-phenylpropan-2-yl)-3-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (271).

A flame-dried 50-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a

rubber septum was charged with starting nitrile **270** (474 mg, 1.27 mmol) and anhydrous dichloromethane (12.7 mL). After the resulting solution was cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, DIBAL (1.01 M in toluene, 1.89 mL, 1.91 mmol) was added dropwise. The solution was stirred at -10 to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (gradient) for 3 h, at which time to the solution was added sodium borohydride (153 mg, 3.8 mmol) and anhydrous methanol (4.6 mL), and the resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Triethylamine (0.21 mL, 1.5 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.33 g, 1.5 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 27 h. The reaction was quenched with 1 N aqueous sodium hydroxide and diluted with H_2O . After phase separation, the aqueous layer was extracted with dichloromethane two times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 4:1) to afford the corresponding enol triflate **271** (325 mg, dr = 62:38, 0.681 mmol, 54%) as a colorless oil. R_f = 0.29 (hexane/diethyl ether = 4:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2978, 1714, 1504, 1416, 1366, 1244, 1209, 1170, 1143, 1024, 900, 853, 759, 707; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.26 (m, 5H), 5.65 (s, 0.62H), 5.57 (s, 0.38H), 4.28–4.14 (m, 1H), 3.86–3.55 (m, 2H), 2.30–2.08 (m, 2H), 1.83–1.62 (m, 3H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.41 (s, 1.1H), 1.39 (s, 1.9H), 1.37 (s, 9H), 0.97 (s, 1.1H), 0.89 (s, 1.9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.3, 149.3, 149.1, 141.5, 141.2, 128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 126.8, 124.4, 124.1, 118.6 (major diastereomer: q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 79.42, 79.38, 48.3, 48.2, 44.8, 44.6, 42.3, 41.8, 29.8, 29.6, 28.4, 27.3, 23.0, 22.9, 20.00, 19.95, 19.6, 19.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -77.3 ; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, 478.1875 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 478.1856.

(3,3a-Dimethyl-3-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1*H*-indol-1-yl)(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)methanone (273).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **271** (43.6 mg, 0.0913 mmol) and anhydrous THF (1.8 mL). To the mixture was added $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.298 M, 1.84 mL, 0.55 mmol) at room temperature. After stirring at 60 °C for 3.5 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 mL) three times. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by preparative TLC (hexane/diethyl ether = 9:1) to afford the title compound (4.7 mg, 0.0119 mmol, 13%). IR (ATR, cm^{-1}): 2950, 2927, 2854, 1640, 1391, 1379, 1261, 1128, 1105, 1019; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.2, 146.4, 128.0, 127.9, 127.4, 126.3, 124.3, 61.9, 60.1, 56.0, 55.0, 48.5, 44.1, 40.4, 40.2, 27.0, 26.3, 23.2, 20.2, 18.1, 16.9; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$, 395.3062 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 395.3070.

3-(1-Cyano-1-phenylbut-3-en-1-yl)-3-methylcyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (274).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with **266** (776 mg, 2.16 mmol) and anhydrous THF (8.6 mL). After the resulting solution was cooled to –60 °C, LHMDS (1.0 M in THF, 2.38 mL, 2.4 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 45 min, at which time allyl bromide (0.55 mL, 6.5 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and diluted with diethyl ether. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel

column chromatography (hexane/diethyl ether = 5:1) to afford the corresponding enol triflate **274** (849 mg, dr = 74:26, 2.13 mmol, 98%) as a white solid. R_f = 0.29 (hexane/diethyl ether = 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2966, 1418, 1248, 1209, 1139, 893, 814, 708, 605; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46–7.31 (m, 5H), 5.82 (s, 0.74H), 5.68 (s, 0.26H), 5.60–5.45 (m, 1H), 5.20 (dd, 0.24H, J = 16.8, 1.6 Hz), 5.17 (dd, 0.76H, J = 17.2, 1.6 Hz), 5.11–5.04 (m, 1H), 3.00 (dd, 0.76H, J = 14.4, 6.4 Hz), 2.94 (dd, 0.24H, J = 14.4, 6.4 Hz), 2.81 (dd, 0.24H, J = 14.4, 6.8 Hz), 2.72 (dd, 0.76H, J = 14.4, 7.2 Hz), 1.97–1.64 (m, 3.4H), 1.46–1.38 (m, 0.76H), 1.23 (s, 2.2H), 1.07 (s, 0.8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.8, 150.7, 133.31, 133.27, 132.2, 132.0, 128.8, 128.5, 128.4, 122.8, 121.5, 121.3, 121.2, 120.3, 120.1, 118.6 (major diastereomer: q , $^1J_{\text{C-F}}$ = 318 Hz), 56.8, 55.9, 43.6, 43.4, 37.1, 36.6, 31.0, 30.0, 27.4, 24.4, 24.1, 19.9, 19.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ –77.15, –77.21; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 400.1194 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 400.1179.

2-(5-Methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)-2-phenylpent-4-enenitrile (277).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with enol triflate **274** (147.2 mg, 0.369 mmol) and anhydrous THF (7.4 mL). To the mixture was added $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.331 M, 3.34 mL, 1.11 mmol) at room temperature. After stirring at 60 °C for 1.5 h, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was extracted once with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 19:1) to afford the title compound (53.9 mg, 0.216 mmol, 59%) as a yellow oil. R_f = 0.36 (hexane/diethyl ether = 19:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2874, 2827, 2237, 1657, 1600, 1493, 1447, 992, 922, 754, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42–7.27 (m, 5H), 5.89 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 5.76–5.63 (m, 1H), 5.41–5.73 (m, 1H), 5.19–5.15

(m, 1H), 2.88 (dd, 1H, $J = 14.0, 7.2$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J = 14.0, 7.2$ Hz), 2.30 (td, 2H, $J = 9.6, 4.8$ Hz), 2.06 (t, 2H, $J = 9.4$ Hz), 1.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 138.7, 138.1, 134.4, 132.2, 128.8, 128.0, 127.0, 121.5, 120.2, 119.8, 118.2, 51.0, 41.4, 27.9, 23.6, 23.1; HRMS (DART $^+$) m/z : calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$, 250.1596 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found, 250.1602.

4-Phenylpent-4-en-1-ol (283).

A 500-mL two-necked flat-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar, a rubber septum, and three-way stopcock was charged with phenylboronic acid (**281**: 3.955 g, 32.4 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.936 g, 0.81 mmol). The flask was evacuated and backfilled with argon three times. To the mixture was added 4-pentyn-1-ol (**282**: 2.50 mL, 27.0 mmol), 1,4-dioxane (81 mL) and acetic acid (0.31 mL, 5.4 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 10 min, the resulting yellow solution was stirred at 80 °C for 20 h, at which time the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:1) to afford the corresponding alcohol **283** (2.68 g, 16.5 mmol, 61%) as a orange oil, whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.⁹⁶

(5-Bromopent-1-en-2-yl)benzene (284).

A 100-mL round-bottomed flask was charged with 4-phenylpent-4-en-1-ol (**283**: 788 mg, 4.86 mmol), PPh_3 (1.53 g, 5.8 mmol), imidazole (666 mg, 9.8 mmol), and dichloromethane (32 mL). After the resulting solution was cooled to 0 °C, carbon tetrabromide (1.93 g, 5.8 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 1.5 h, at which time the reaction was diluted with hexane. The resulting suspension was filtered through a short pad of silica gel and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica

gel column chromatography (hexane) to afford the corresponding bromide **284** (758 mg, 3.37 mmol, 69%) as a colorless oil, whose spectroscopic data were corresponding with those reported in the literature.⁹⁷

Activation of Zn powder

A 100-mL round-bottomed flask was charged with zinc powder (oakwood, 325 mesh, 2.51 g) and 1 M hydrochloric acid (10 mL). The suspension was stirred at room temperature for 5 min and filtered with Kiriama funnel. The zinc powder was washed twice with water, acetone and diethyl ether and dried under reduced pressure at 100 °C for 1.5 h to afford the activated zinc powder (2.21 g, 88%).

3-Methyl-3-(4-phenylpent-4-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (288).

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with activated zinc (139 mg, 2.1 mmol), iodine (25 mg, 0.10 mmol), and DMA (1.2 mL). The suspension was stirred vigorously at room temperature until the color faded (3 min), and to this gray suspension was added (5-bromopent-1-en-2-yl)benzene (**284**: 343 mg, 1.5 mmol) in DMA (0.40 mL). After stirring at 80 °C for 3 h and 100 °C for 0.5 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and copper(I) cyanide (45.4 mg, 0.51 mmol) in DMA (2.0 mL). The suspension was stirred for 10 min, at which time trimethylsilyl chloride (305 µL, 2.4 mmol) and 3-methyl-2-cyclohexen-1-one (114 µL, 1.0 mmol) were added dropwise at 0 °C. After the solution was stirred at room temperature for 3 h, the reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and diluted with diethyl ether. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed twice with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced

pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane with 1% Et₃N) to afford the mixture of desired silyl enol ether **286** and 2-phenyl-1-pentene **287** (331 mg, **286:287** = 1.0:ca. 0.7, determined by ¹H NMR) as a colorless oil.

An another flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with the mixture of silyl enol ether **286** and 2-phenyl-1-pentene (**287**: 331 mg, ca. 0.75 mmol) and THF (1.5 mL). After the resulting solution was cooled to 0 °C, methyllithium (3.1 M in dimethoxyethane, 339 µL, 1.05 mmol) was added dropwise. The solution was stirred at 0 for 45 min, at which time to the solution was added TMEDA (0.74 mL, 3.8 mmol) and *N*-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (374 mg, 1.05 mmol) in THF (1.1 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 1.5 h, quenched with water and diluted with hexane:ethyl acetate = 99:1. After phase separation, and the aqueous layer was extracted twice with hexane:ethyl acetate = 99:1. The combined organic extracts were washed twice with water and brine, dried over sodium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude material, which was purified by silica gel column chromatography (hexane;dichloromethane = 9:1) to afford the corresponding enol triflate **288** (173 mg, 0.45 mmol, 45% over 2 steps) as a colorless oil. *R*_f = 0.22 hexane;dichloromethane = 9:1; IR (ATR, cm⁻¹): 2943, 2870, 1416, 1245, 1208, 1143, 958, 611; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.24 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 5.27 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 5.05 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz), 2.51–2.45 (m, 2H), 2.32–2.20 (m, 2H), 1.82–1.68 (m, 2H), 1.47–1.28 (m, 6H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.6, 148.3, 141.3, 128.4, 127.5, 127.2, 126.2, 118.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 318 Hz), 112.6, 41.8, 35.90, 35.87, 33.4, 27.7, 26.8, 22.5, 19.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ –77.0; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₁₉H₂₄F₃O₃S, 389.1398 [M+H]⁺; found, 389.1394.

4-5. 参考文献

88. Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930.
89. Duan, J.; Du, Y. F.; Pang, X.; Shu, X. Z. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8706.
90. Lofstrand, V. A.; McIntosh, K. C.; Almehmadi, Y. A.; West, F. G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6231.
91. (a) Sauverte, R.; Roux-Schmitt, M.-C.; Seyden-Penne, J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2135. (b) Wang, N.; Su, S.; Tsai, L. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *13*, 1121.
92. Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311.
93. Chikkade, P. K.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1585.
94. Oh, C.H.; Jung, H.H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 805.
95. (a) Fulton, T. J.; Alley, P. L.; Rensch, H. R.; Ackerman, A. M.; Berlin, C. B.; Krout, M. R. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14723. (b) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390. (c) Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423.
96. Kita, Y.; Yata, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 740.
97. Hayashi, M.; Nakahama, S.; Hirao, A. *Macromolecules* **1999**, *32*, 1325.

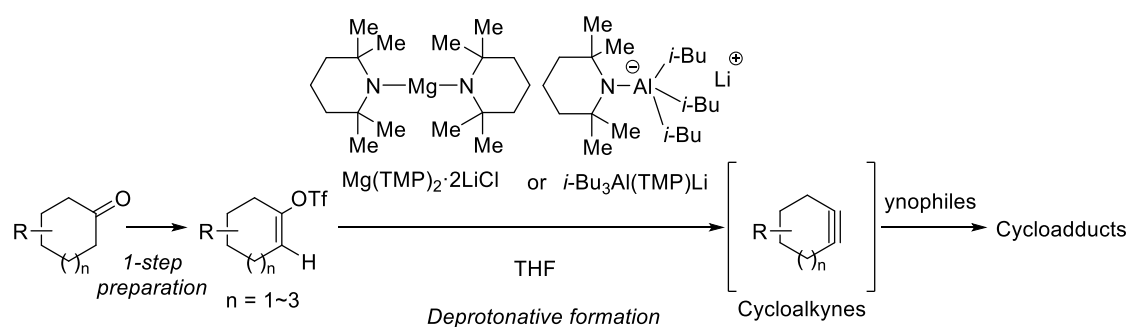
第5章

総括

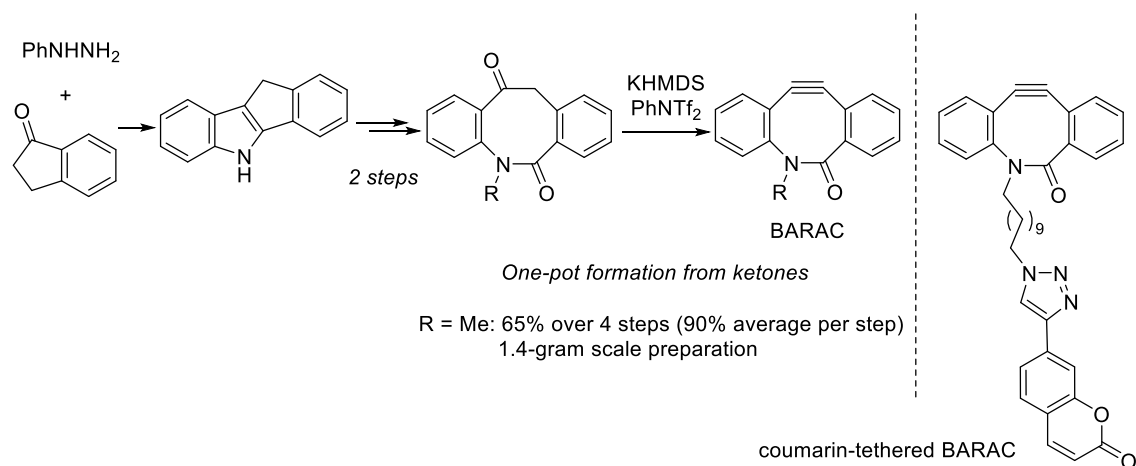
本論文では、高い反応性を有するひずみ中間体であるシクロアルキンおよびシクロアレンの新規発生法の開発に関して述べた。従来のシクロアルキン発生法の有する、過激な反応条件および煩雑な基質合成という2つの問題点に着目し、これらの課題を解決する発生法を開発した。従来の有機リチウム反応剤などの強塩基から、より温和な塩基としてマグネシウムおよび亜鉛やアルミニウムなどの金属アミド塩基に注目し、化学選択性の向上とシクロアルキンの効率的な捕捉に成功した。また、安価で入手容易なケトンから1段階で合成可能なエノールトリフラートを基質として設定することで、多段階の合成が必要であった従来のシリルエノールトリフラートを用いる発生法と比べ、シクロアルキンの発生に要する工程数の削減に成功した。この開発した脱プロトンの発生法は、置換基による立体障害を利用し、脱プロトンの位置を制御することでシクロアルキンとは異なるシクロアレンの発生にも応用可能である。本発生法により短段階での発生が可能となったシクロアルキンやシクロアレンを用いることで、合成的応用への足掛かりとなると期待できる。

第1章では、高ひずみ中間体の従来の発生法および、合成的応用例を網羅的に記述した。それぞれの中間体の発生法が有する長所および短所をまとめることで、研究背景を紹介した。また、実際の論文報告数を調べることで、アラインと比較してシクロアルキンおよびシクロアレンの研究が立ち遅れていることを示した。

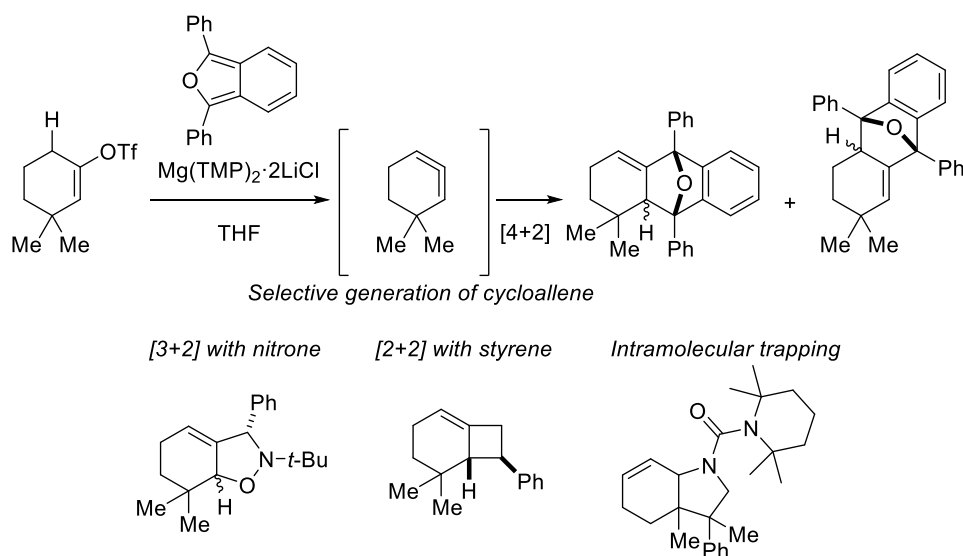
第2章では、金属アミドを用いる脱プロトンのシクロアルキン中間体の発生の開発について述べた。ケトンから1段階で合成可能なエノールトリフラートに対し、シクロアルキンの発生に最適なマグネシウムアミドを検討した。その結果、マグネシウムビス(2,2,6,6-テトラメチルピペリジド): $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いた際に、最も効率よくシクロアルキンが発生した。発生した中間体は、1,3-ジフェニルイソベンゾフランとの[4+2]付加環化反応および、アリールアジドとの[3+2]付加環化反応により捕捉し、対応する付加体を得た。また、近年、芳香族化合物の官能基化やベンザインの発生に利用されている、亜鉛やアルミニウムのアミド塩基にも着目し、TMP 構造を有するアルミナート型塩基を用いた際に、シクロヘキシンが効率よく発生することがわかった。本発法では置換基を有するシクロヘキシンが良好な効率で発生可能であることを見出すとともに、エステル基を有するシクロヘキシンも発生したことから、従来の有機リチウム反応剤を用いる脱プロトンの手法に比べ、高い官能基共存性が確認できた。また、マグネシウムより電気陰性度が高いアルミニウムの金属アミド塩基を用いると、シアノ基の共存も可能であり、脱プロトンの手法における官能基共存性を向上させることができた。この手法により迅速な発生が可能となった、シクロアルキンを用いることで環状の sp^3 炭素骨格が簡便に導入でき、従来 sp^2 炭素に由来する平面性の高い骨格に頼っていた医薬品の創製や、機能性材料の分野に対して大きな影響を与えることができると期待される。



第3章では、脱プロトンのシクロアルキン発生法の応用例として、シクロオクチン骨格を含む、銅を用いないクリックケミストリーに有用なビアリアルアザシクロオクチノン(BARAC)の短段階合成法を開発した。第2章で開発したエノールトリフラートからの脱プロトンのシクロアルキンの発生を利用し、従来のフッ化物イオンを用いる合成ルートでは6工程を要していたBARACの合成を、4工程で実現した。また、収率の大幅な改善にも成功し、従来の合成法より3倍以上高い、4工程65%でBARACが得られるため、本合成法を用いることで、その後の応用に不可欠な大量供給も可能である。本手法では、エノールトリフラートを単離することなく、前駆体であるケトラクタムに対し、*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)存在下、小過剰量の塩基を作用させることで、ワンポットでBARACが得られ、実際にグラムスケールでの合成にも適用できることを示すことができた。また、従来のフッ化物イオンを用いる手法では合成が困難な、シリル基で保護したリンカーを有するBARACも本手法では高収率で得られたことから、BARACに導入できるリンカーの種類を増やすことにも成功した。合成したBARACのケミカルバイオロジーへの応用を見据え、蛍光団であるクマリンを側鎖に導入する修飾も行った。これにより、開発した脱プロトンの合成法を用いても、BARACに対する蛍光団の導入が可能であることを示せた。



第4章では、マグネシウムアミドを用いるシクロアレンの発生を検討した。第2章で用いた、かさ高い立体構造を有する金属アミドが、置換基との立体障害を受けやすいことを期待し、エノールトリフラートに対し、アルケニル位の隣接位にメチル基を導入した。その結果、メチル基を1つ導入したエノールトリフラートを用いると、シクロアルキンに加えて、シクロアレンが発生することを見出し、塩基のかさ高さが2種の間体の発生比に与える影響を調べた。また、メチル基を2つ導入すると、アルケニル位での脱プロトンが完全に抑制され、代わりにアリル位での選択的な脱プロトンを経て、シクロアレンのみが発生することを見出した。発生したシクロアレンは、[4+2]付加環化反応だけでなく、ニトロンとの[3+2]、スチレンとの[2+2]付加環化反応によっても捕捉でき、多様な反応に利用できることを示した。また、分子間反応での捕捉による生成物の異性体の問題に着目し、分子内反応によるシクロアレンの捕捉も試みた。[4+2]付加環化反応による捕捉は困難であったが、窒素原子の求核攻撃による捕捉は、Thorpe–Ingold 効果を利用することで達成できた。本検討により、シクロアレンを用いる骨格形成反応における、新たな反応性を見出すことができた。



論文リスト

1. Generation of cycloalkynes through deprotonation of cyclic enol triflates with magnesium bisamides
Hioki, Y.; Okano, K.; Mori, A. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2614. (第 2 章)
2. Deprotonative Generation of Cyclohexynes from Cyclic Enol Triflates Using Aluminate Bases
Hioki, Y.; Yukioka, T.; Okano, K.; Mori, A. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1298. (第 2 章)
3. One-Pot Deprotonative Synthesis of Biarylazacyclooctynones
Hioki, Y.; Itoh, M.; Mori, A.; Okano, K. *Synlett* **2020**, 31, 189. (第 3 章)
4. Steric Effects in Generation of Cyclohexynes and Cyclohexadienes through Deprotonation of Cyclic Enol Triflates by Magnesium Amides
Hioki, Y.; Mori, A.; Okano, K. manuscript to be submitted. (第 4 章)

学会発表リスト

<国際学会>

1. Deprotonative Generation of Cycloalkynes of Enol Triflates with Magnesium Bisamides

Hioki, Y.; Okano, K.; Mori, A.

The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), P-29, Awaji, 2016

年 11 月

2. Generation of Highly Strained Intermediates Using Mild Magnesium Bisamide

Hioki, Y.; Okano, K.; Mori, A.

International Conference For Young Chemists (ICYC) 2017, ORG-073, Penang (Malaysia),

2017 年 8 月

3. Generation of Medium-sized Cycloalkynes and Cycloallenes Using Metal Amides

Hioki, Y.; Yukioka, T.; Okano, K.; Mori, A.

The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-

14), PC(C)-18, Kyoto, 2018 年 11 月

4. Deprotonative Generation of Cycloalkynes Using Metal Amides

Hioki, Y.; Yukioka, T.; Ito, M.; Okano, K.; Mori, A.

The 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC2019), PO-401, Vienna

(Austria), 2019 年 7 月

<国内学会>

5. マグネシウムビスアミドを用いるエノールトリフラーートの脱プロトンのシクロアルキン発生法の開発

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

日本化学会第 96 春季年会, 1J2-16, 京都, 2016 年 3 月

6. マグネシウムビスアミドを用いるエノールトリフラーートの脱プロトンのシクロアルキン発生法の開発

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

第 5 回 JACI/GSC シンポジウム, C-80, 神戸, 2016 年 6 月

7. マグネシウムビスアミドを用いるエノールトリフラーートの脱プロトンのシクロアルキン発生法の開発

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

第 33 回有機合成化学セミナー, P-22, 北海道ニセコ, 2016 年 9 月

8. マグネシウムビスアミドを用いるシクロアルキン迅速発生法の開発

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

日本化学会第 97 春季年会, 2E6-49, 東京, 2017 年 3 月

9. マグネシウムビスアミドを用いるシクロアルキンの脱プロトンの発生法の開発

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

第 111 回有機合成シンポジウム, 2-9, 岡山, 2017 年 6 月

10. 高歪み中間体シクロアルキンおよびシクロアレンの効率的発生法の開発

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

第6回 JACI/GSC シンポジウム, C-67, 東京, 2017 年 7 月

11. Development of generation of cycloalkyne and cycloallene using magnesium bisamides

日置裕斗, 岡野健太郎, 森敦紀

日本化学会第 98 春季年会, 4H5-11, 千葉, 2018 年 3 月

12. エノールトリフラートの脱プロトンを経る BARAC 誘導体の合成

日置裕斗, 伊藤舞夕, 岡野健太郎, 森敦紀

日本化学会第 99 春季年会, 1F1-35, 2019 年 3 月

謝辞

本研究は日本学術振興会（JSPS）特別研究員奨励費の助成を受けたものです。

本研究を遂行するにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました神戸大学大学院工学研究教授 森敦紀先生に謹んで感謝申し上げます。研究を進める中で、数多くのご意見を頂き、研究を発展させることができました。

本研究の計画、実施および考察において、多大なご指導、ご討論を頂きました神戸大学大学院工学研究科准教授 岡野健太郎先生に心より感謝申し上げます。配属当初から現在まで、実験技術や研究の進め方など、多くのことを教えていただきました。また、研究だけでなく、学会発表や留学にも挑戦させていただき、人としても成長できました。

また、本論文の審査にあたり、有益なご助言、ご指導を賜りました神戸大学大学院工学研究教授 石田謙司先生、同教授 丸山達生先生に篤く御礼申し上げます。

本研究に関して、研究をともに進めるだけでなく、有益な助言や討論をしてくれた井上和紀修士、名倉椋修士、行岡太郎学士、伊藤舞夕学士に深く感謝するとともに、今後のご活躍を期待申し上げます。

また、日々の研究室生活を盛り上げてくださった、研究室の諸先輩方ならびに、井上僚修士、小倉忠之修士、宮川直樹修士、山根由暉修士をはじめとする、神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻の同期諸君に深く御礼申し上げます。皆さんのおかげで、充実した研究室生活をおくることができました。

研究室生活を支えてくださった、研究室の後輩諸氏に感謝いたします。

本研究期間中に、留学の機会および研究の場を提供していただいた、米国スタンフォード大学化学科 Noah, Z. Burns 教授に深く御礼申し上げます。

そして最後に、本学で学ぶ機会を与えてくださるとともに、いつも研究室生活を支えてくれた家族（祖父:喜久雄，祖母:敏子，父:喜嗣，母:智子，弟:卓椰）に心より感謝申し上げます。また、研究室以外の場面で誰よりも私を支えてくれた、深川彩様に深く感謝いたします。

2020 年 1 月 日置 裕斗

神戸大学博士論文「金属アミドを用いるシクロアルキンおよびシクロアレンの脱プロト
ンの発生法の開発と合成的応用」全 201 頁

提 出 日 2020 年 1 月 21 日

本博士論文が神戸大学機関リポジトリ **Kernel** にて掲載される場合、掲載登録日（公開
日）はリポジトリの該当ページ上に掲載されます。

© 日置 裕斗

本論文の内容の一部あるいは全部を無断で複製・転載・翻訳することを禁じます。